

**PROF. DR FIDEL SCHAPOSNIK  
Y COLABORADORES**

# **ANNALES**

**DE MEDICINA INTERNA**

CATEDRA DE MEDICINA  
INTERNA D  
FACULTAD DE CIENCIAS  
MEDICAS DE LA PLATA

**1972**

# anales

## de medicina interna

*Director:*

Prof. Dr. FIDEL SCHAPOSNIK

*Secretarios de Redacción:*

Dr. HÉCTOR JUAN BOTTE

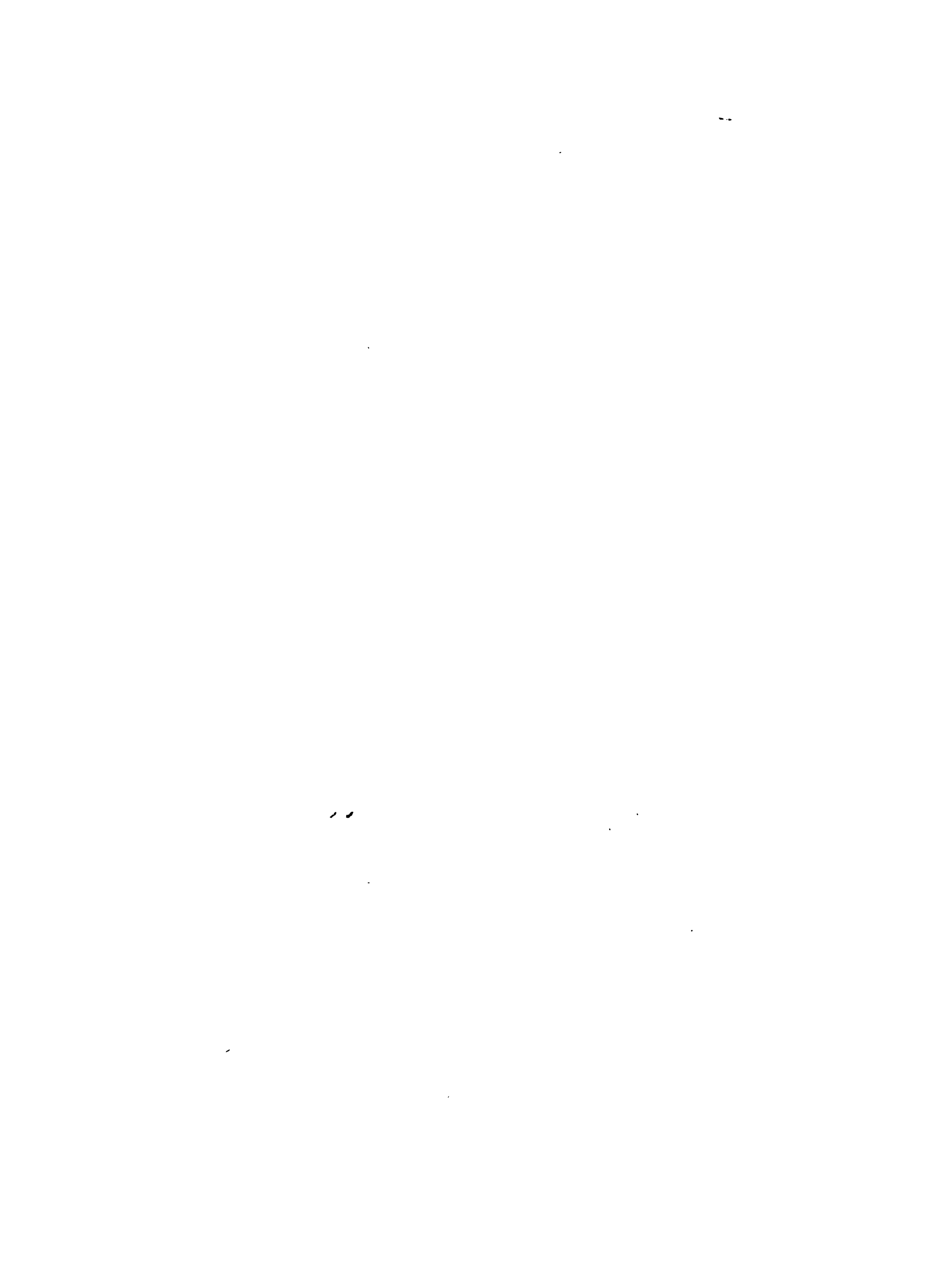
Dr. MIGUEL SALVIOLI

*Coordinador:*

Sr. ENRIQUE L. COTTI DE LA LASTRA

## AUTORES

<i>Profesor Titular:</i>	Dr. FIDEL SCHAPOSNIK
<i>Profesor Titular:</i>	Dr. RUBÉN LAGUENS
<i>Profesor Adjunto:</i>	Dr. ALEJANDRO S. ARIAS
<i>Profesor Adjunto:</i>	Dr. LUIS J. BERGNA
<i>Profesor Adjunto:</i>	Dr. HÉCTOR R. CARRI
<i>Profesor Adjunto:</i>	Dr. SALOMÓN ZABLUDOVICH
<i>Docente Libre:</i>	Dr. CARLOS A. VINAI
<i>Docente Autorizado:</i>	Dr. RAÚL FERMÍN ECHEVERRÍA
<i>Docente Autorizado:</i>	Dr. HÉCTOR JORGE ZABLUDOVICH
<i>Docente Autorizado:</i>	Dr. FEDERICO MILMAN
<i>Adscripto:</i>	Dr. EDUARDO ACEBAL
<i>Adscripto:</i>	Dr. LUIS MARÍA BARANDICA
<i>Adscripto:</i>	Dr. RUBÉN CALAFELL
<i>Adscripto:</i>	Dr. RAÚL OSCAR CAMACHO
<i>Adscripto:</i>	Dr. JORGE LIBERATI
<i>Adscripto:</i>	Dr. MARCELO NEUMANN
<i>Adscripto:</i>	Dr. HÉCTOR PONCE DE LEÓN
<i>Adscripto:</i>	Dr. MIGUEL SALVIOLI
<i>Adscripto:</i>	Dr. OMAR W. VARELA
<i>Doctores:</i>	Dr. AMÍLCAR S. ARECO
	Dra. DORA B. ARROYO
	Dra. MARÍA DEL C. BESOZZI
	Dr. HÉCTOR JUAN BOTTE
	Dr. MARCELO B. BRIONES
	Dra. SUSANA BRUSEGHINI
	Dr. ENRIQUE P. CABRERA
	Dra. MERCEDES CASTAÑO
	Dr. MIGUEL HÉCTOR FLORES
	Dr. CARLOS GALLO
	Dr. ALEJANDRO JMELNITZKY
	Dr. RAÚL MARCH
	Dr. CARLOS A. MARTÍNEZ
	Dr. JORGE MORDUJOVICH
	Dr. JUAN MUSSI
	Dr. DANIEL NIGOUL
	Dra. MARÍA ROSA SCALCIONE
	Dr. SERGIO VÁZQUEZ



*Contribuyeron parcialmente a financiar la publicación  
de estos Anales, los siguientes **Laboratorios:***

Argentina

Bayer

Boehringer - Sohn  
S.R.L.

Ciba

Darck

Finadiet

Gador

Geigy

Gerardo Ramon

Glaxo

Lemonier

Lepetit

Merck, Sharp  
& Dohme

Ocefa

Pfizer S.A.C.I.

Rhodia

Roche

Rocmmers

Szabo

# SUMARIO

	<i>Pág.</i>
La historia Clínica en Medicina Interna. Pasado y presente, Prof. Dr. <i>Fidel Schaposnik</i> .....	11
Auditoría médica y educación médica, Dr. <i>Eduardo Acebal</i> .....	25
Síndrome de Contorni o del Robo de la subclavia, Dres. <i>Amílcar S. Areco, Carlos A. Martínez y Raúl March</i> .....	35
Enfermedad de Dubin y Johnson, Prof. Dr. <i>Alejandro S. Arias</i>	39
Diagnóstico del cáncer de páncreas, Dres. <i>L. M. Barandica, Héctor Botte, Alejandro Jmelnitzky, J. Liberati y H. Ponce de León</i> .....	49
Cáncer de recto. Correlación clínica, endoscópica y radiológica, Dres. <i>Luis M. Barandica, Héctor Botte y Alejandro Jmelnitsky</i> .....	57
Mononucleosis infecciosa. Consideraciones etiológicas y de laboratorio, Prof. Dr. <i>Luis J. Bergna</i> .....	63
Correlación entre proteinuria cualitativa y la histopatología renal en diversas nefropatías, Profs. Dres. <i>Héctor Carri y Rubén Laguens</i> y Dres. <i>Susana Bruseghini, Dora B. Arroyo, Carlos Gallo y Jorge Mordujovich</i>	71
Correlación clínica e histológica en los síndromes nefróticos primarios, Profs. Dres. <i>Héctor Carri y Rubén Laguens</i> y Dres. <i>D. Arroyo, M. H. Flores y M. Neumann</i> .....	77
Bases inmunológicas del síndrome nefrótico, Prof. Dr. <i>Héctor Carri</i> .....	83

	Pág.
Células endócrinas del tracto gastrointestinal, Prof. Dr. <i>Rubén Laguens</i> y Dres. <i>Raúl F. Echeverría, Raúl Oscar Camacho, Daniel Nigoul</i> ... ..	89
Infarto de miocardio juvenil, Dr. <i>Federico Milman</i> .....	97
La biopsia pulmonar percutánea. Experiencias con el instrumental de Stig Rad- ner, Profs. Dres. <i>Fidel Schaposnik y Rubén Laguens</i> y Dr. <i>Rubén</i> <i>Calafell</i> .....	101
Especificidad de los síndromes de la litiasis vesicular, Prof. Dr. <i>Fidel Schapos-</i> <i>nik</i> y Dres. <i>Eduardo Acebal y Miguel Salvioli</i> .....	111
El taponamiento cardíaco como forma de comienzo del cáncer broncopulmonar, Dr. <i>Miguel Salvioli</i> , Prof. Dr. <i>Fidel Schaposnik</i> y Dres. <i>Juan Messi</i> y <i>Raúl Camacho</i> .....	119
Test de tolerancia a la glucosa en la hepatopatía alcohólica, Dr. <i>Omar</i> <i>W. Varela</i> .....	127
Estudio estadístico de 157 derrames pleurales, Dres. <i>Sergio Vázquez, Marcelo</i> <i>B. Briones y María Rosa Scalcione</i> .....	135
Macroglobulinemia de Waldeström, Dres. <i>Carlos A. Vinai, Enrique P. Cabrera,</i> <i>Mercedes Castaño y María del C. Besozzi</i> .....	141
Nociones de inmunología Dr. <i>Carlos A. Vinai</i> .....	149
Alteraciones metabólicas del hierro. La hemocromatosis, Prof. Dr. <i>Salomón</i> <i>Zabludovich</i> y Dr. <i>Héctor Jorge Zabludovich</i> .....	159

# LA HISTORIA CLINICA EN MEDICINA INTERNA. PASADO Y PRESENTE

Prof. Dr. FIDEL SCHAPOSNIK

## I. — HISTORIOGRAFÍA:

La Historia, ontológicamente considerada, es un ente móvil, con una velocidad de aceleración creciente, es decir, con una acumulación cada vez más rápida de cambios significativos sociales, culturales, políticos y científicos. Si extendemos a la Medicina la analogía que estableció el filósofo argentino García Venturini entre la Historia y la teoría general de la relatividad de Einstein, podemos afirmar que la Medicina, en su continuo movimiento de progreso, está sometida a un registro de *aceleración creciente*, a la vez que aumenta la *masa* de sus conocimientos y la *energía cinética*, vale decir, la implicación universal, la fuerza expansiva de cada nuevo descubrimiento.

De la misma manera, la historia clínica ha experimentado profundas modificaciones en su concepto y contenido específico, acompasadamente con las corrientes médicas de cada época.

En buena medida, los diversos rumbos y matices de la historia clínica, sus

grandes ciclos, muestran el paralelismo consustancial de la Medicina y la Historia, los cambios producidos en la entrevisión del enfermo por el médico, en la primera, del hombre por su historiador, en la segunda.

Ese paralelismo es válido para otros campos del saber. No es de extrañar, pues, que variando en el curso de los siglos la concepción del hombre, y del mundo en el que transcurre su vida, exista un fuerte símil entre los sistemas filosóficos y la evolución del pensamiento médico.

Consecuentemente, no es mera coincidencia que fuese en Grecia donde se plasmaran, simultáneamente, la primera historia clínica compuesta con espíritu científico por Hipócrates, junto con las concepciones filosóficas más avanzadas y, con Plutarco de Queronea y sus "Vidas paralelas", la Historia, entendida como una imagen dinámico - temporal, como un acaecer biográfico.

1) *La historia clínica nació* con los 42 relatos patográficos de Hipócrates.



Por vez primera se exponen minuciosamente, con un lenguaje vívido y cierto, las alternativas del padecimiento de un enfermo dado. Y con ese extraordinario poder de observación que caracterizó al sabio médico de la isla de Cos, utilizando sus historias clínicas, describió enfermedades, cuadros clínicos y recursos simiológicos que aún perviven.

La patografía hipocrática se anticipa a la filosofía aristotélica. Efectivamente, para Aristóteles no hay más realidad radical que las cosas, y el hombre, aun con su razón, no es más que una cosa. A la vez, por su parte, la Medicina es somática, es una experiencia sensual —de los sentidos—, es el trato con los cuerpos.

2) La historia clínica individual pierde vigencia en la *Edad Media*, porque los *consilium* medievales no constituyen en verdad historias clínicas: son meras teorizaciones, doctrinas galénicas tan absurdas, que sirvieron muchas veces de argumento a Molière y otros escritores satíricos, para atacar cáusticamente a los médicos.

3) La patografía resurge tras largo eclipse, durante el *Renacimiento*. Y renace con vigor, más opulenta y minuciosamente descriptiva, rica en detalles y con un agregado importante: la observación anatomopatológica del caso relatado.

El criterio de contemporaneidad que hemos venido señalando se expresa asimismo en el acto médico que es la historia clínica: el paralelismo existe no sólo con los sistemas filosóficos y con la historia, sino también con los estilos artísticos. En ese sentido, la historia clínica del Renacimiento es tan pródiga en detalles de la individualidad, como lo es, con su desbordante riqueza, un retrato de Durero, o la pintura vitalista, exuberante, minuciosamente figurativa, de Tiziano.

Y ello es natural, puesto que médico y enfermo no son entes aislados, e inmunes a los conceptos de los valores reinantes, a los productos espirituales de su tiempo.

4) El método anatomoclínico alcanza su apogeo en la *Edad Contemporánea*. En los siglos XVIII y XIX florece la patografía con mentalidad corporalista. Las historias clínicas de Charcot y Broca, de Laennec y Bright, son ejemplo acabado de esa concepción visiva, somatista, de la Medicina. El hombre es un conjunto de vísceras, y la enfermedad no es otra cosa que la alteración anatómica de ellas. Sólo se atendía a las cosas concretas y ostensibles.

5) *La fisiopatología* incorpora una nueva dimensión en Medicina. Pero la historia clínica de Tanhauser, de Nannyn y Wunderlich, agrega cifras, mediciones y gráficos, convirtiéndose en enormes masas documentales, como simple acumulación numérica, sin transmitir ni el menor atisbo de la esencia ágil y fluida de la personalidad humana.

6) El florecimiento de la Bacteriología crea la *mentalidad etiopatológica* de la historia clínica, imputándose al agente causal y al terreno todas las vicisitudes de la enfermedad, todos los cambios observados en el paciente.

7) Un cambio trascendente de la historia clínica adviene con Freud. El relato se hace *patobiográfico*, es decir, la biografía del enfermo se constituye en parte integral, activa, de la enfermedad. Por obra de Freud, Adler y Jung, la historia clínica deja de tener carácter puramente anatómico, bioquímico o fisiopatológico, y establece la unidad del cuerpo y el alma.

El hombre es portador de una psique. Las emociones —miedo, ira, frustraciones, sentimientos de culpa— alteran la salud y provocan trastornos fun-

cionales y orgánicos. El desequilibrio de los mecanismos psicoafectivos determina la enfermedad psicosomática.

Y así como anteriormente he asimilado la historia anatomoclínica al realismo aristotélico, puedo comparar esta tesisura psicogénica al *idealismo filosófico* de Descartes, pues en él sólo las ideas del hombre son la realidad primaria, el hombre reducido a "une chose qui pense".

8) *La medicina antropológica* imprime un nuevo giro a la historia clínica. El hombre es un ser espiritual, integrado en la familia, el grupo laboral, una comunidad, la sociedad. No sólo interesa su enfermedad, la enfermedad de su viscera; importa el *hombre* enfermo, su biografía y su realidad social.

El médico que confecciona la historia clínica cala ahora más hondo y con plenitud en todas las dimensiones del ser enfermo. El internista se introduce en la dinámica del sistema social del cual forma parte el paciente, considera la interacción permanente del hombre y su entorno, ve al enfermo como una unidad biológica psicosocial que forma parte de un grupo familiar dinámico y de la comunidad, y con ese centro de interés, valora en su justa medida todos los aspectos, físicos, emocionales y sociales del individuo.

Filosóficamente, en mi opinión, la historia clínica antropológica tiene su símil en el *perspectivismo histórico* de Ortega y Gasset, en la consideración conjunta, indivisible, del hombre y su circunstancia.

## II. — METODOLOGÍA:

La historia clínica sigue un ordenamiento lógico, que expresa el proceder metódico del médico en la experiencia con su enfermo. Consta de una serie de

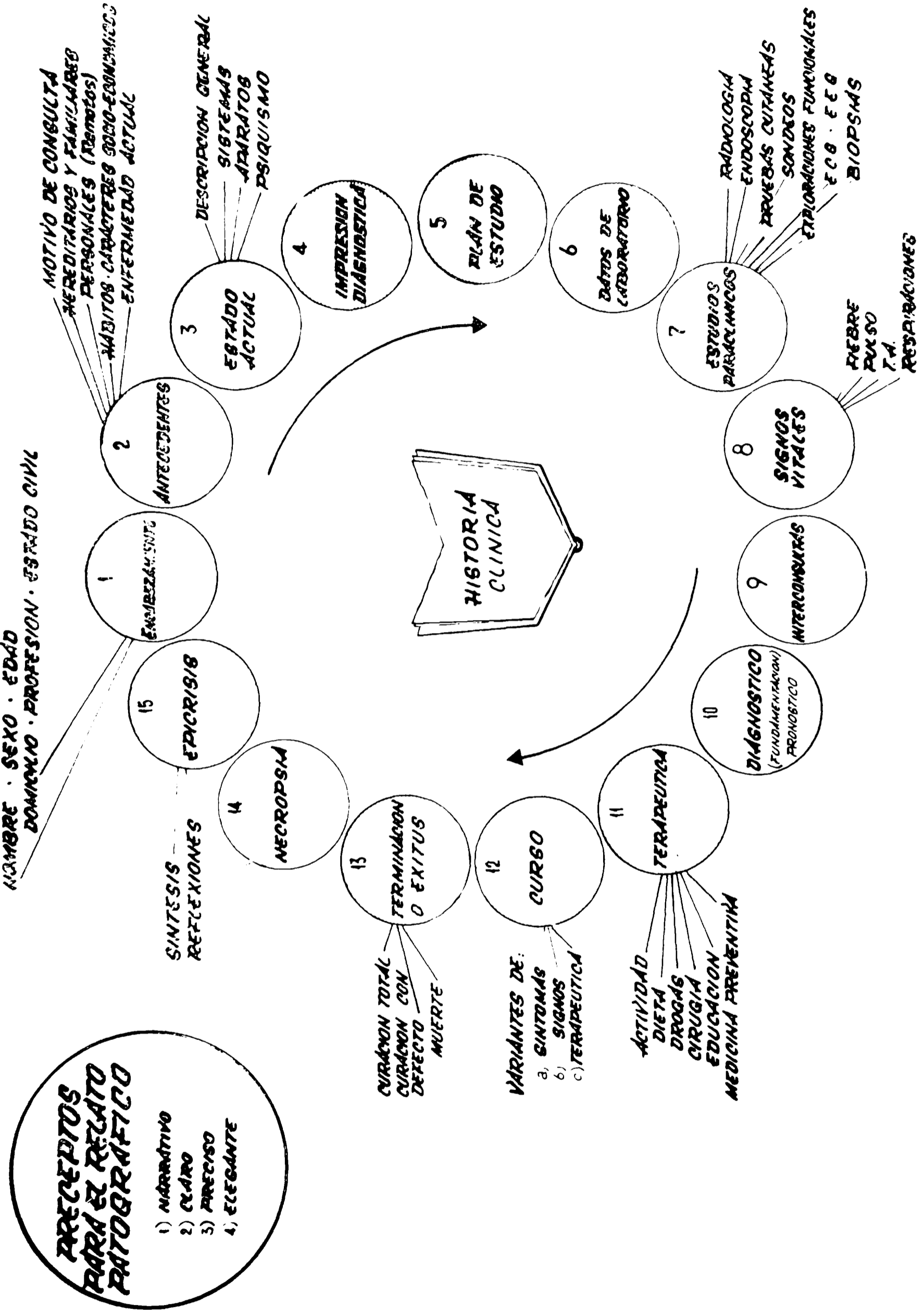
componentes, cuya secuencia creemos conveniente respetar (fig. 1), porque en ese mismo sentido se va desarrollando la actividad del internista:

A) El *encabezamiento* comprende los datos de identidad, sexo, nacionalidad, procedencia, estado civil y profesión. Todos ellos pueden ser relevantes. No nos extenderemos en los hechos bien conocidos de la frecuencia de las enfermedades en las distintas etapas de la vida; en la preponderancia de cierta patología en los sexos; o la influencia del estado civil en la incidencia de enfermedades venéreas, digestopatías y psiconeurosis; de la profesión del enfermo en las afecciones ocupacionales; o de la procedencia del enfermo para la presunción de los procesos endémicos en ciertas áreas geográficas.

B) La historia clínica se inicia con un breve exordio sobre el *motivo de la consulta*, y a continuación recoge los *antecedentes* hereditarios, familiares, personales, los hábitos, la situación socioeconómica y la enfermedad actual.

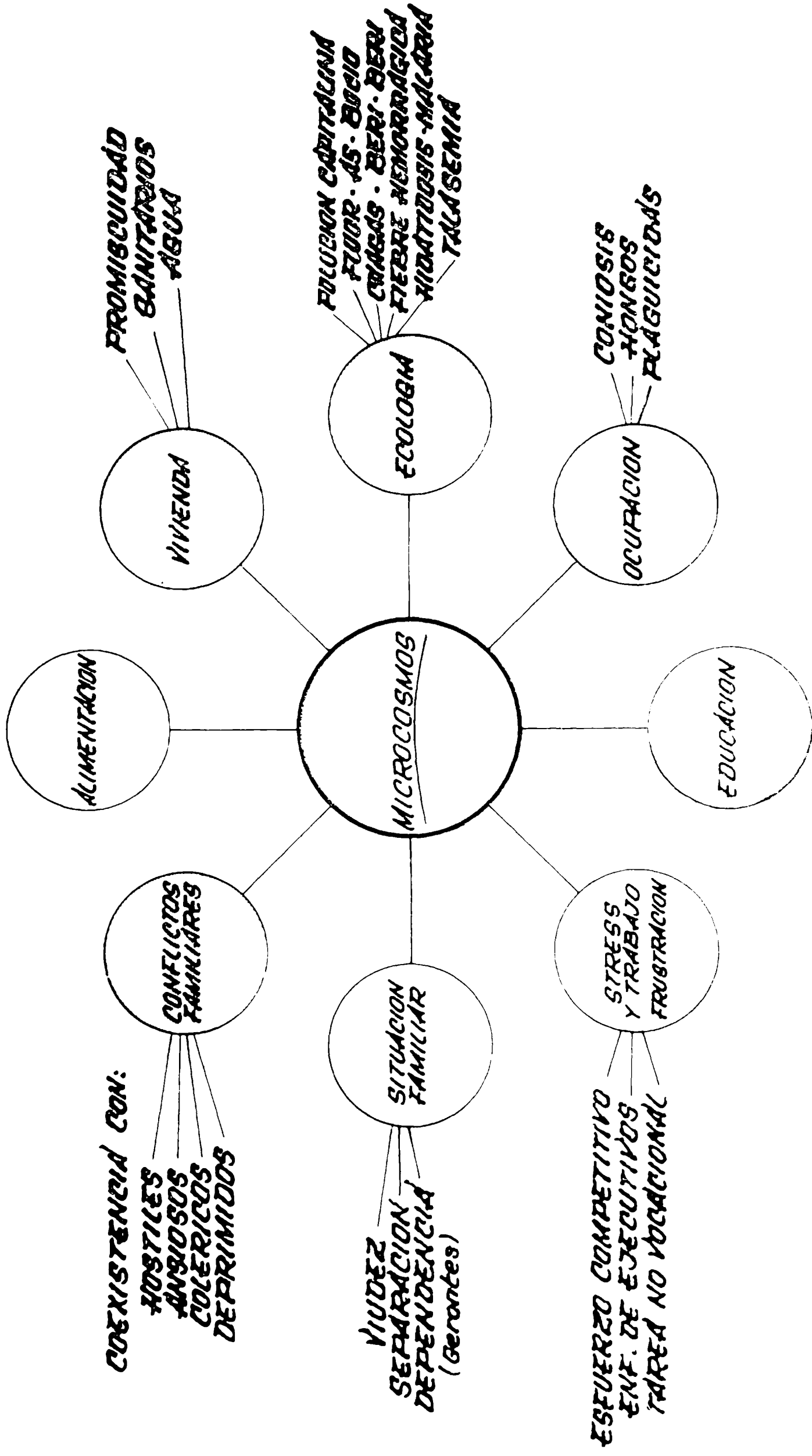
Estos aspectos exigen una destreza básica, y el médico le confiere más valor en la medida en que crece su experiencia. Sabiamente reconocía Marañón que si hubiese de elegir entre los datos proporcionados por la exploración objetiva y los resultados de un buen interrogatorio, preferiría estos últimos. Pues es justamente en esta fase de la historia clínica en la que se establece el primer contacto con el paciente, el diálogo que sella la *interrelación médico-enfermo*, configurando un vínculo de simpatía que tendrá inestimable trascendencia en el curso de ese lazo excepcional que liga a ambos integrantes del binomio.

En estas primeras secuencias de la historia clínica influyen diversas determinantes; por parte del enfermo, el reconocimiento de su necesidad de ayuda,



- PRECEPTOS PARA EL RELATO PATOGRAFICO**
- 1) NARRATIVO
  - 2) CLARO
  - 3) PRECISO
  - 4) ELEGANTE

# HOMBRE Y MUNDO



sus previas experiencias con otros médicos, sus temores respecto de la gravedad de su enfermedad, sus características socioeconómicas, culturales y educacionales. Por parte del médico, sus actitudes personales y sus propios problemas psicológicos.

a) Respecto de los *antecedentes hereditarios*, no es éste el lugar para exponer en detalle la importancia creciente de las enfermedades genéticas: toda la patología se ha iluminado con el conocimiento de las enfermedades metabólicas heredadas (de los lípidos, proteínas, purinas e hidratos de carbono); de las hereditopatías circulatorias, respiratorias, endocrinas, hematológicas, esqueléticas, urológicas, digestivas y neuromusculares.

b) En los *antecedentes personales* se describen, además de las enfermedades padecidas, los medicamentos incorporados, por la multiplicación de sus efectos adversos, que ha dado lugar al vasto capítulo de las enfermedades iatrogénicas.

c) La exposición de los *hábitos* debe incluir:

— Una cuidadosa encuesta alimentaria que establezca claramente la composición de la dieta, su valor calórico, la preparación de los alimentos, la existencia de intolerancias, la ingestión de infusiones, la prisa en la masticación y los descansos postprandiales.

— Las variantes del apetito, sed, sueño, diuresis, exoneración intestinal, actividad genésica, menstruación, práctica de deportes, recreación, número de empleos y horas de trabajo.

— La consumición de los tóxicos más difundidos: tabaco y alcohol. En ambos casos, deben cuantificarse las proporciones y el tiempo. Para el alcoholismo hemos adoptado la planilla confeccionada por la Organización Mundial de la Sa-

lud, que impone la especificación del tipo de bebidas y su magnitud, así como la constancia o discontinuidad de las libaciones. Sólo así puede alcanzarse rigor científico en el análisis de las enfermedades que esos tóxicos determinan.

d) Los *antecedentes familiares y socioeconómicos* configuran un microcosmos cuya importancia ha apreciado en toda su dimensión la medicina antropológica. Su esencia filosófica ha sido compendiada por Ortega y Gasset en su binomio *hombre-mundo*. Por nuestra parte, hemos concebido gráficamente los componentes de la circunstancia que rodea al enfermo (fig. 2):

— Alimentación.

— Características de la vivienda (promiscuidad, instalaciones sanitarias, agua corriente, etc.).

— Factores ecológicos, incluyendo posibilidades de zoonosis, enfermedades endémicas, polución atmosférica, etc.

— Características del trabajo y medios de protección contra las enfermedades ocupacionales.

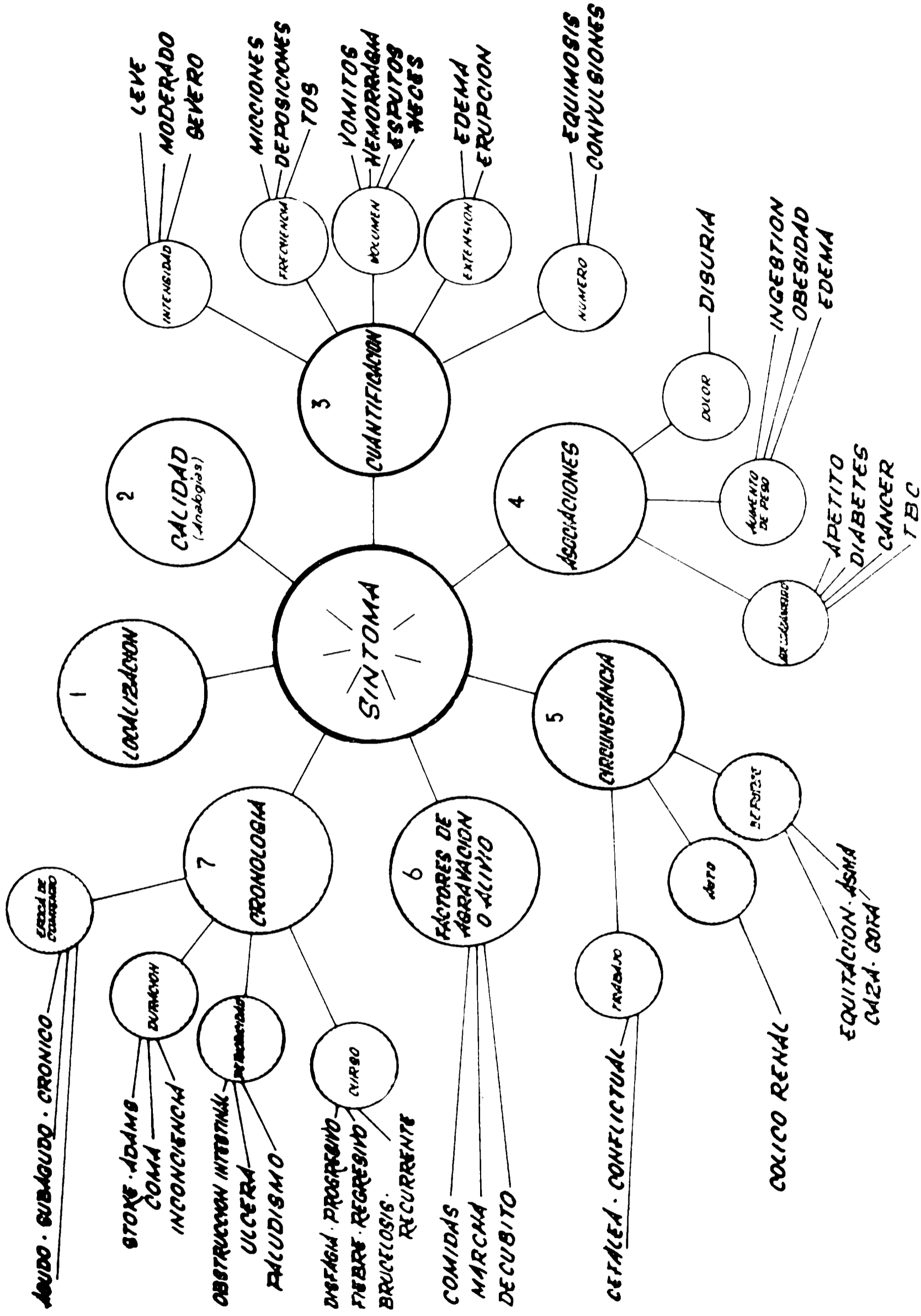
— Escolaridad, educación familiar y social, poniendo énfasis en el ajuste de las relaciones interpersonales, éxito o fracaso de los estudios, seguridad económica que le proporcionan, etc.

— Situaciones de tensión emocional en la ocupación presente o pasada, frustración o satisfacción con las posiciones adquiridas, ejercicio de una actividad para la cual el paciente no tiene vocación, influencia del esfuerzo competitivo sobre la salud mental y física.

— Dinamismo del grupo familiar: interrelación con los miembros del grupo hogareño, problemas financieros y otros aspectos que pueden influir en la enfermedad y hospitalización. Cabe destacar aquí la doble incidencia socioeconómica de la enfermedad de un miembro de la familia sobre la situación del hogar

# INTERROGATORIO

## CAS SIETE DIMENSIONES DEL SINTOMA.



y, por otra parte, la del hogar desajustado sobre el estado físico y síquico del paciente.

— Conflictos familiares que resultan de coexistir con otros miembros hostiles ansiosos, coléricos o deprimidos.

e) La *enfermedad actual* es narrada desarrollando sistemáticamente los síntomas que motivaron la consulta. Es virtualmente imposible señalar normas específicas para las infinitas variantes que puede enfrentar el clínico. Pero cada episodio debe ser expuesto y caracterizado exhaustivamente, ciñéndose a un esquema que permita extraer del síntoma todo lo que él puede proporcionar con fines diagnósticos.

En la fig. 3 hemos objetivado las líneas de pensamiento que debe seguir el médico en el análisis de las diferentes dimensiones de cada síntoma:

1. — Localización.
2. — Calidad (mediante analogías).
3. — Asociaciones de un síntoma con otros: v.g., dolor con disuria (cólico renal); aumento ponderal con ingestión alimentaria disminuida (edema); adelgazamiento con aumento del apetito (hipertiroidismo, diabetes), etc.
4. — Cuantificación (intensidad, frecuencia, volumen, extensión, número).
5. — Circunstancia de aparición: con el trabajo (cefalea conflictual); con la práctica de un deporte (asma y equitación, por contacto del paciente con el desprendimiento epidérmico o caspa del caballo).
6. — Factores de agravación (dolor retrosternal por la marcha) o de alivio (desaparición del dolor con las comidas, en la úlcera duodenal).
7. — Cronología: época de comienzo (enfermedades agudas, subagudas, crónicas) duración, periodicidad (dis-

pepsia del ulceroso, movimiento febril del palúdico ) y curso (progresivo, de la disfagia del cáncer de esófago; recurrente, de la fiebre sudorálgica de la brucelosis).

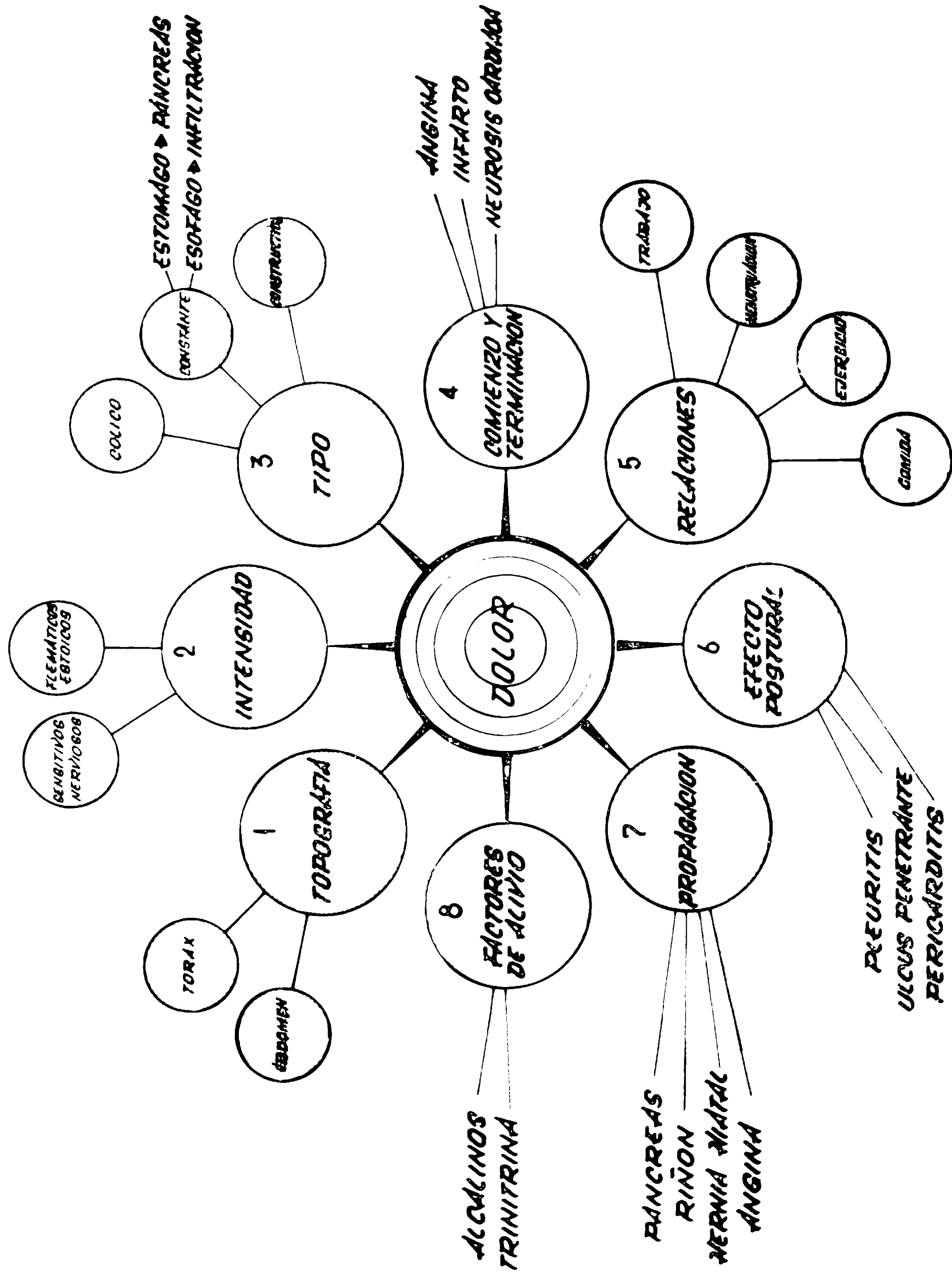
En la fig. 4 hemos concretado las 8 dimensiones que caracterizan al dolor, mediante las cuales se extrae de él una gama extremadamente rica en matices, más útil en la orientación diagnóstica que muchas exploraciones instrumentales:

1. — Topografía.
2. — Intensidad (leve, moderado, severo, intolerable). Se tendrá en consideración la personalidad del enfermo: la magnitud del dolor de un sujeto nervioso y sensitivo no es equiparable a la de un estoico.
3. — Tipo (constante, constrictivo, cólico, etc.).
4. — Comienzo y terminación (v.g., dolor retrosternal que dura minutos en la angina de pecho; horas, en el infarto; días, en la pericarditis; semanas en la neurosis cardíaca).
5. — Relaciones: Con la actividad laboral (lumbalgia campesina), la menstruación (endometrosis), el ejercicio o las comidas.
6. — Efectos posturales: variación del dolor pleurítico con los decúbitos laterales; de la disnea cardiógena en decúbito lateral izquierdo (tropolnea), etcétera.
7. — Propagación: v.g., en cinturón, para las enfermedades pancreáticas; por el borde radial del miembro superior izquierdo en la hernia hiatal, etc.
8. — Factores de alivio: por ejemplo, el dolor ulceroso, con alcalinos; el dolor del angor pectoris, con trinitrina.

C) El *estado actual* comprende el examen físico sistemático, que en reali-

# INTERROGATORIO

## CARACTERIZACION DEL DOLOR.





dad se inicia con la entrevista, cuando el médico observa el comportamiento del paciente, su expresión, los vestidos y gestos, la marcha, e importantes rasgos psicológicos puestos de relieve durante el interrogatorio.

La exploración debe ser conducida con un orden sistemático. La descripción pormenorizada de la técnica apropiada se halla en los textos semiológicos, y no nos detendrá aquí. Sólo cabe destacar que los grandes avances tecnológicos, los progresos en los métodos bioquímicos y los recursos más elaborados para la exploración funcional, de los cuales dispone el internista en la actualidad, no han restado valor al examen objetivo del enfermo.

D) Completadas las secuencias anteriores, debe formularse en la historia clínica una *impresión diagnóstica*, que no es concluyente en buen número de casos, pero permite bosquejar el desarrollo del paso siguiente.

E) El *plan de estudio* tiene su base en las etapas anteriores. Sólo así pueden escogerse los exámenes complementarios que exige el diagnóstico de cada paciente. El médico no debe pedir una multitud de estudios y análisis de laboratorio, al azar, para tratar de descubrir en esa forma alguna anomalía bioquímica o funcional.

La selección de los procedimientos exploratorios debe ser objeto de un meditado análisis, teniendo en perspectiva la utilidad real de cada estudio, así como las limitaciones y significado preciso de las pruebas que se solicitan.

F) Los *datos de laboratorio* deben ser inscriptos en forma cronológica, utilizando para ello planillas secuenciales, que permitan observar objetivamente la evolución de las anomalías bioquímicas.

En la interpretación de los resultados, el internista debe tener en cuenta los hallazgos del examen físico y su propio razonamiento, expuesto en el plan de estudio. Cuando exista oposición entre los resultados del laboratorio y la orientación diagnóstica del médico, deben repetirse los análisis, extremando los cuidados de su realización.

G) Los *estudios complementarios paraclínicos* incluyen exámenes radiológicos y endoscópicos, biopsias, etc. Todos ellos deben ser solicitados siguiendo una lógica exigente y balanceando la utilidad de cada procedimiento contra los riesgos que él conlleva.

Los resultados de esos exámenes deben ser transcriptos detalladamente en la historia clínica, consignando la firma de los médicos que los realizaron, así como la fecha de ejecución, y el número del protocolo en los estudios histológicos de la biopsia. Esos datos pueden ser de valor en estudios retrospectivos, cuando se analizan numerosas historias clínicas para un estudio determinado.

H) Los *signos vitales* incluyen los registros diarios de temperatura, pulso, tensión arterial y número de movimientos respiratorios. Se agregan generalmente aquí, el peso, diuresis, volumen expectorado, pérdida por fístulas, etc. Estos datos se inscriben, como es sabido, en cartillas especialmente graficadas con ese fin.

I) Las *consultas* realizadas con los diversos especialistas deben constar en una hoja especial, en la que se consignarán las razones por las que se solicitó el examen, con una breve nota acerca de la presunción diagnóstica del clínico. El resultado debe ser transcripto del informe del especialista, aclarando la firma del mismo.

J) Con los elementos anteriores, el internista está ahora en condiciones de establecer el *diagnóstico* y formular el *pronóstico*. La fundamentación debe ser descripta en forma compendiada y objetiva, haciendo un análisis crítico de los datos positivos del interrogatorio, el examen físico y los datos complementarios.

En esta sección puede incluirse, sumariamente, el razonamiento que llevó a descartar otras enfermedades. Empero, no debe caerse en el extremo de transcribir en la historia clínica una discusión de diagnósticos diferenciales tomados de la bibliografía.

Asimismo, cuando se alcancen varios diagnósticos por existir patología asociada, deben inscribirse aquellos en orden de importancia; y si existe un proceso que unitariamente explica varios diagnósticos (v.g. diabetes, pielonefritis, neuropatía y mal perforante plantar), debe encabezar la lista la entidad que nosológicamente los explica a todos.

En lo posible, debe asentarse un triple diagnóstico: anatómico, etiológico y fisiopatológico.

K) La *terapéutica* debe ser consignada en todos sus aspectos:

- a) Actividad permitida: reposo absoluto o mitigado, deambulación.
- b) Dieta, descrita en términos genéricos para las enfermedades en las que no constituya un recurso de importancia; expuesta detalladamente y cuantificada, cuando la enfermedad lo exija (v.g., diabetes o insuficiencia renal).
- c) Drogas, preparaciones empleadas, vías de administración y dosis.
- d) Si el paciente ha sido enviado a un servicio de cirugía para su tratamiento, la historia debe mencionar explícitamente al cirujano que realizó la intervención, la medicación pre anestésica, el pro-

cedimiento empleado y los hallazgos operatorios, transcribiendo el protocolo quirúrgico.

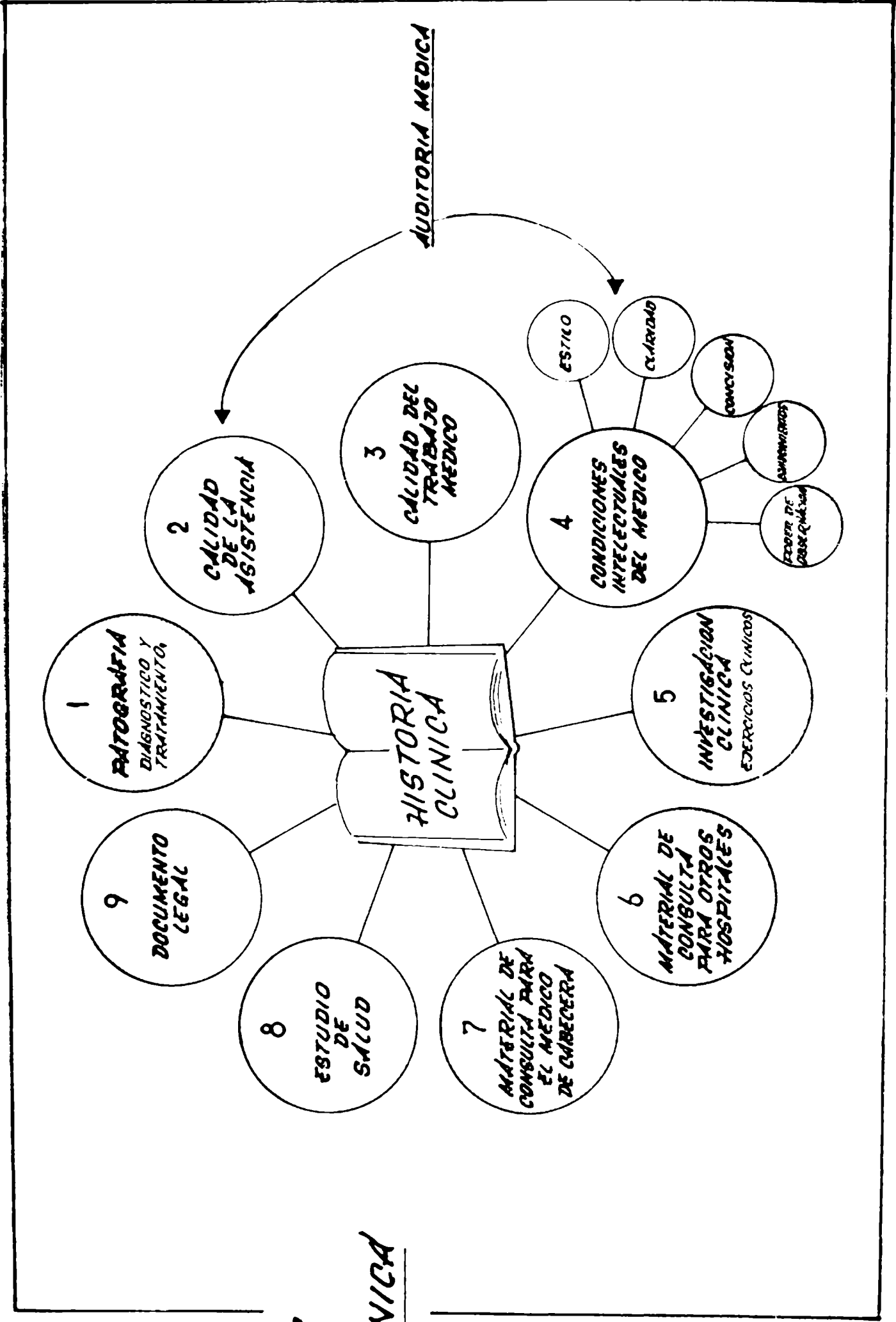
- e) Si la enfermedad requiere métodos de rehabilitación, éstos deben ser consignados: v.g., ejercicios respiratorios para el enfisema, o caminos que se seguirán para corregir el alcoholismo, causante de neuropatía o cirrosis hepática. Se indicará si se ha requerido la intervención de asistentes sociales para algún tipo de terapia ocupacional.
- f) Si resultare menester adoptar medidas preventivas en el seno de la familia o el grupo laboral, se detallarán los pasos dados en ese sentido.

L) El *curso evolutivo* incluirá las variantes en los síntomas y signos y la respuesta terapéutica. Cuando la evolución lo exija o aparezcan diagnósticos subsidiarios, se describirán los nuevos planes terapéuticos en esta sección. La frecuencia con que se asienten las diversas variantes dependerá de la enfermedad. Si ésta es crónica, las anotaciones podrán ser semanales; en las afecciones agudas, los datos se registrarán diariamente; si el paciente es objeto de cuidados intensivos por su estado de gravedad, deben figurar los cambios horarios.

M) La *terminación de la enfermedad* se detallará en una breve nota, en la que constará si ha ocurrido la curación total o con defecto, y la magnitud de éste. En caso de muerte del paciente, se describirá el cuadro clínico que le precedió y la causa de muerte, probable o segura.

N) La *necropsia* debe ser presenciada, en lo posible, por el internista que hizo la historia clínica. Las enseñanzas que proporciona la confrontación de la clínica y la anatomía patológica, son con-

PROPOSITOS DE LA HISTORIA CLINICA



siderables, y han hallado expresión pedagógica en las reuniones clínicoanatómicas.

Ñ) La historia clínica se cierra con las *notas epicríticas* que incluyen, en forma sintética, las reflexiones que suscitó el caso estudiado y las enseñanzas extraídas del mismo.

### III. — PROPÓSITOS DE LA HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica tiene diversas finalidades: (fig. 5)

1) *Patografía*: El propósito primario de la historia clínica es documentar la experiencia del médico en la atención y el cuidado de un enfermo determinado. En ella el médico describe el estado de salud pasado y presente, analiza la enfermedad con propósitos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos, señala el curso de la dolencia, los resultados de los exámenes complementarios y la respuesta a la terapéutica instituida.

2) La lectura de la historia clínica permite juzgar, retrospectivamente, la *calidad de la asistencia* prestada a cada enfermo. Para quien no ha participado en ella, no existe otro medio que permita valorar en su justa medida si ese paciente ha recibido la atención que su padecimiento merece.

3) Lo mismo cabe decir de la *calidad del trabajo médico*, puesta de manifiesto en la forma de interrogar y examinar al paciente, en las técnicas semiológicas empleadas, en la estructuración del plan de estudio, las investigaciones solicitadas, el planteo terapéutico, la frecuencia con que examina al enfermo y asienta el curso evolutivo de la afección.

4) *Las condiciones intelectuales del médico* quedan objetivadas en múltiples facetas de la historia clínica: en ella quedan impresos el estilo y la claridad de la narración, la concisión, conocimientos

científicos y poder de observación que lo caracteriza.

El médico que escribe una historia clínica debe pensar, mientras lo hace, que ella ha de ser leída por otros colegas, con propósito de evaluación o enseñanza. Ello exige un estilo claro, conciso, sin abreviaturas ni siglas ininteligibles y provisto de cierta elegancia descriptiva. El estilo convierte a la historia clínica en algo agradable de ser leído o, por el contrario, en una empresa tediosa y fatigante.

La calidad del trabajo médico y las condiciones intelectuales del que realiza la historia clínica, constituyen el eje de la *auditoria médica* y de la labor de los *comités de historias clínicas*. Estos últimos a nivel de los distintos servicios, y la auditoría en plano del registro médico central de cada hospital, hacen la *revisión periódica y crítica del trabajo médico desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo, con el objeto constructivo de mejorar el rendimiento*.

Nuestra experiencia de 3 años con este sistema, nos ha convencido de la extraordinaria importancia que tiene la evaluación del trabajo médico. Desde su implantación, no sólo hemos podido apreciar la mejoría en la calidad de las historias clínicas, sino a la vez un cambio conceptual en la relación médico-enfermo. Ello refirma la experiencia mundial sobre la auditoría médica, procedimiento incorporado desde hace varias décadas en diversos países y, recientemente y con gran éxito, en México y Chile.

5) La historia clínica constituye un instrumento decisivo en toda *investigación clínica*. De su calidad depende que ella pueda ser utilizada en estudios retrospectivos, que analizan documentos pertenecientes a muchos enfermos para juzgar aspectos diagnósticos o terapéu-

ticos. Muchas veces ha debido desecharse un valioso material clínico por insuficiencia de los datos consignados en las historias, siendo necesario recomenzar, en un planteo prospectivo, un estudio que llene las exigencias del caso.

Las imperfecciones de la historia clínica se ponen de manifiesto, asimismo, cuando ella es utilizada para realizar *ejercicios clínico-anatómicos*. Al leer la historia, salen a relucir todas las ambigüedades, errores, omisiones y defectos metodológicos.

6) La historia clínica puede servir de *material de consulta* para otros hospitales en los que el enfermo se interna. De ahí que el médico que realiza la historia debe tener en consideración, constantemente, la posibilidad de que un futuro lector, en otro hospital, juzgue la calidad de su labor, anticipándose así a los posibles interrogantes que aquél se formulará, así como a las críticas sobre las técnicas de examen y la exactitud de los datos recogidos.

7) La historia clínica constituye un importante *material de consulta para el médico de cabecera* que internó al paciente. Cuando éste es dado de alta, los datos consignados en la historia serán decisivos para la futura orientación terapéutica y preventiva.

8) La historia clínica puede servir para importantes *estudios de salud*. Y

ello sólo es factible cuando se han contemplado todos los aspectos físicos y emocionales, preventivos y curativos, individuales y sociales, del paciente.

9) Finalmente, la historia clínica constituye un *documento legal*, que puede ser requerido por un juzgado. La trascendencia de este hecho no puede ser menospreciada y ello obliga al médico a cumplir todos los requisitos que hemos expuesto.

#### IV. — COLOFÓN

La historia clínica transita ahora por una ruta más fecunda y sugerente, tiene una visión más fiel y comprensiva, un toque más humano y convincente. La consideración conjunta de los aspectos físicos, psicológicos y sociales, la ha ampliado conceptualmente, la ha enriquecido e integrado en un todo armónico, en el que caben matices somáticos y psíquicos, individuales y sociales, preventivos y curativos.

La Medicina Interna ha dejado de orientarse predominantemente por los fríos aspectos tecnológicos del diagnóstico y el tratamiento, y está madura ahora para enfrentar las situaciones reales del paciente, su familia y la comunidad.

La historia clínica refleja, en fin, una Medicina más humana y social, una medicina de la persona, comprensiva e integral.

# AUDITORIA MEDICA Y EDUCACION MEDICA

Dr. EDUARDO ACEBAL

## 1. GENERALIDADES Y ANTECEDENTES. DEFINICIÓN

El médico tiene, naturalmente, una actitud crítica permanente que proyecta hacia su propia actividad profesional y a la de sus colegas. Se inspira en la necesidad de perfeccionar los resultados de su labor, en beneficio de la comunidad servida.

Observada en este plano, esta actitud significa la conciencia acerca de la responsabilidad de mejorar la atención médica, es decir, practicar una medicina acorde con las necesidades de la población atendida, sobre la base de los adelantos científicos y técnicos, enmarcados en la realidad social y económica que se pretende mejorar.

En otras palabras, la atención médica progresa en la medida que:

- 1.— Se producen adelantos científicos y técnicos,
- 2.— El médico y sus colaboradores los conocen y aplican,

- 3.— La comunidad tiene acceso y los utiliza.

En este trabajo, nos referimos al segundo factor enunciado, es decir, al conocimiento y aplicación de los adelantos científicos y técnicos, por parte del médico.

“Debe tenerse muy especialmente en cuenta, que lo que beneficia al paciente es lo que el médico *hace* y no lo que el médico *sabe* y más aún, lo que *se sabe que debiera hacer*”. (Molinero J. E.).

Al respecto, se considera fundamental para actualizar y aplicar conocimientos que el médico debe asimilarse a un sistema de educación médica continuada. Ello encuentra, por otra parte, un poderoso motor en la actitud crítica médico-profesional, a que hacíamos referencia al comienzo.

Así, la canalización, organización y sistematización de esa autocrítica y la necesidad de perfeccionamiento pueden concretarse de distintas maneras, ya sea en forma de residencias médicas, cursos de perfeccionamiento y de especializa-

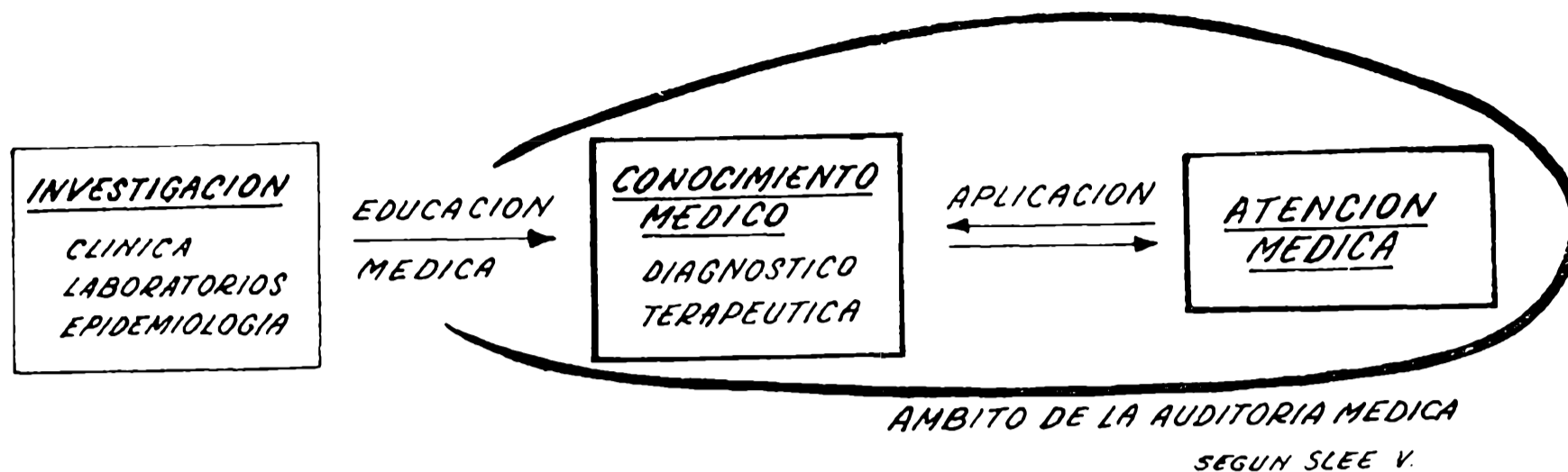


Fig. No 1

ción y otros, pero también conforme a un valioso mecanismo, que se ha convenido en denominar "Auditoría Médica".

*Auditoría Médica. Definición.* Así concebida, puede definirse como la revisión crítica, científica y sistematizada del trabajo médico (no del médico), con el objeto de mejorar la calidad de la Atención Médica. En otras palabras, según Solar M., "lo esencial de la Auditoría es la actitud de revisar lo hecho, para tomar conciencia de lo bueno y repetirlo y conocer lo malo, para corregirlo".

Esta idea, se generalizó a principios de este siglo. Recuérdase, al efecto, el impacto que produjo el crudo informe Flexner, en E.E.U.U. condenando la deficiente actividad profesional, especialmente a cargo de inexpertos cirujanos, en improvisados hospitales, considerados verdaderas trampas para la muerte.

Las conclusiones de Flexner provocaron una drástica reforma de la Educación Médica, además del eco que halló en los colegios profesionales, especialmente en el American College of Sur-

geons y en otras instituciones interesadas en el progreso y perfeccionamiento de la atención médica. A partir de ello, se desarrollaron, además de la reforma educativa, por lo menos dos programas: uno de ellos destinado a evaluar la calidad de la atención médica propiamente dicha. Así "nació" la Auditoría Médica.

Tres conceptos se desprenden de lo afirmado:

- 1º La Auditoría Médica no es un fin en sí misma, sino un medio para mejorar la calidad del trabajo médico, en base a la educación médica continua.
- 2º La Auditoría Médica consiste en una revisión de la práctica médica y no una calificación de quién la practica.
- 3º La Auditoría Médica, por eso mismo, no es un mecanismo destinado a juzgar o a sancionar al médico, sino ofrecerle medios para educarse.

Así concebida, la Auditoría Médica, plenamente desarrollada, se con-

vierte en un eficaz mecanismo de educación médica continua.

Lo hasta aquí expuesto, puede esquematizarse según Slee V. de la siguiente manera:

## 2. ELEMENTOS Y MECANISMOS DE LA AUDITORÍA MÉDICA. IMPLANTACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Corresponde, luego de definida la filosofía, el espíritu y los objetivos de la Auditoría Médica, establecer los elementos que se requieren para su ejecución, así como la forma de obtenerlos.

Si tenemos presente que la Auditoría Médica es la evaluación del trabajo médico, es necesario buscar el o los elementos que informen, objetiva y científicamente, acerca de la práctica profesional. Al efecto, podría considerarse lo que el médico hace, o bien los resultados que obtiene.

### *Historia Clínica*

A los efectos de la auditoría médica, se prefiere lo primero, es decir, lo que el médico hace; en tal caso se considera que la Historia Clínica, y los demás formularios en que el médico registra su actividad profesional, en relación a la experiencia vivida con el enfermo, constituyen el mejor testimonio. De allí la importancia y el valor que la misma reviste. De éste y otros aspectos de la Historia Clínica se ocupa el Profesor Fidel SCHAPOSNIK, en el capítulo 1º de estos anales.

### *Normas de atención*

El otro elemento básico de la auditoría lo constituyen las *normas (standards) de atención médica* elaboradas o adaptadas y que sirven para *comparar lo hecho*, según se desprende de la revisión y análisis de la Historia Clínica, y *lo que en realidad correspondió hacer*,

conforme a las normas aceptadas y al caso considerado.

Obviamente, dichas normas se definen a partir de los conocimientos científicos vigentes y de la experiencia del propio cuerpo médico y su adecuación a la realidad y posibilidades del medio en que se actúa, siempre tratando de obtener un mínimo de seguridad para el paciente. En todo caso, las normas a que hacemos referencia, se refieren al mínimo de calidad, como un medio para lograr el óptimo.

### *Resumiendo*

Para la auditoría son indispensables básicamente:

- 1º *Definición de las normas de atención*, elaboradas o aceptadas, por el cuerpo médico, sobre la base de los conocimientos científicos, tecnología, experiencia y posibilidades reales.
- 2º *Historia Clínica* y demás documentación médica sobre la actividad profesional, en relación con la atención del enfermo.
- 3º *Comparación entre las normas de atención aceptadas y lo efectuado*, esto último según lo describe la historia clínica del o de los casos en estudio.

## 3. ETAPAS QUE DEBEN CUMPLIRSE PARA LLEGAR Y DESARROLLAR LA AUDITORÍA MÉDICA

De lo expuesto, surge que para efectuar la Auditoría Médica es preciso contar, además de un hecho fundamental como lo es la actitud favorable del cuerpo médico, con los elementos operativos, concretos, es decir: Historia Clínica y normas de atención médica.

Resulta útil, al efecto, seguir los enunciados básicos de Bo.S, quien establece las siguientes etapas:



1. *Estructuración o reestructuración hospitalaria que permita:*
  - a) departamentalización de servicios,
  - b) servicio de archivo de historias y de estadísticas, progresivamente centralizado,
  - c) historia clínica única,
  - d) administración y organización hospitalaria modernas.
  - e) cuerpo médico organizado con un comité o consejo técnico, y otros comités de trabajo (de historias clínicas, de educación médica, de auditoría médica, de biopsias, de terapéutica, etc.)
  - f) actividades coordinadas de educación médica,
  - g) cuerpo de médicos internos, de rotatorios o de residentes.
2. *Dotación y capacitación de personal de archivo médico, incluso para tareas auxiliares específicas de Auditoría Médica.*
3. *Incorporación a las reglamentaciones del cuerpo médico de las previsiones que hagan posible la Auditoría Médica.*
4. *Registro metódico de las prácticas profesionales, aplicadas a cada caso hospitalizado e incluso del consultorio externo.*
5. *Evaluación de la actividad profesional individual o de grupo.*

No existe ninguna duda que las descritas constituyen las secuencias o condiciones lógicas para el desarrollo de la Auditoría Médica. Sin embargo, la realidad no siempre es la enunciada, por lo menos para nuestro medio; pero ello no debe ser un obstáculo fundamental, ni menos condición necesaria para el desarrollo de la Auditoría Médica.

En efecto, nuestra consideración es que en realidad es tal vez más im-

portante que la estructura perfecta y previa de un sistema administrativo y estadístico, la vocación y voluntad, al menos inicialmente, de un sector del cuerpo médico dispuesto a desarrollar la Auditoría Médica. Esta es por lo menos nuestra experiencia, en un establecimiento como es el Instituto General San Martín de La Plata, en el cual no están dadas aún todas las condiciones que propone Bo.

En efecto, como describiremos al relatar nuestra experiencia, se concluye que, en un comienzo, basta que el Comité de Auditoría Médica comience a trabajar y enuncie los primeros resultados de su actividad, independientemente del estado inicial en que se halle el desarrollo de la Historia Clínica, para que el propio cuerpo médico se interese para perfeccionarla, con el eco favorable de las autoridades administrativas para facilitar, a su vez, el desarrollo o el perfeccionamiento del Sistema de Registros.

En otras palabras, en este caso, el motor que pone en marcha el Sistema de Historia Clínica, registro y archivo correspondiente es la propia auditoría médica, que el funcionar demuestra la necesidad y exige la existencia de una buena historia clínica.

Es decir que, en tales circunstancias, el Comité de Auditoría, funciona inicialmente confundido con el Comité de Historia Clínica, ya que establece las normas básicas para la estructuración, confección, registro e incluso archivo de la documentación material que, a su vez, necesita para realizar la Auditoría.

Además, sucede que el efecto de demostración que produce un buen sistema de auditoría a nivel servicio o incluso sala hospitalaria, resulta suficiente para que, forzando el desarrollo "secundario" de la Historia Clínica Única y de

su infraestructura correspondiente, incluyendo el Comité de Historias Clínicas del Hospital.

#### *Otros obstáculos que deben superarse*

Criteriosamente, Hawley P. R., del American College of Surgeons, considera que debieran superarse tres obstáculos principales para el desarrollo de la Auditoría Médica:

- 1) *el error humano*; no ha llegado aún el momento en que la atención médica pueda ser evaluada con precisión matemática. El juicio médico, resulta de componentes objetivos y subjetivos.
- 2) *las grandes lagunas del conocimiento humano*, que obligan a meditar antes de afirmar la verdad absoluta. La verdad de ayer no siempre es la de hoy.
- 3) *la resistencia del cuerpo médico*, a lo que pueda interpretarse como una interferencia en la práctica profesional individual.

Afortunadamente, reconocemos que este último aspecto está en contradicción con una actitud natural y progresiva de autocrítica que, perfectamente canalizada, es suficiente para neutralizar ciertos reparos individuales y posibilitar una amplia apertura y actitud favorable hacia la Auditoría Médica. Esto, es por lo menos lo que se observa actualmente entre nosotros.

Eso mismo lo establece Bo, cuando afirma "Los obstáculos no son insuperables. Los médicos en cuyos programas se desarrollan actividades de control de la calidad de la atención médica, con su amplia colaboración, han revelado un desprendimiento y falta de egoísmo, que evidencia su devoción hacia los elevados principios de la profesión".

#### 4. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS COMITÉS

Corresponde, en forma sintética, enunciar la estructura y funciones que competen a los Comités de Historia Clínica y Auditoría Médica, respectivamente. Al respecto, Barkin, establece:

##### 4.- *Comité de Historia Clínica* (de Documentación Clínica)

Tiene por objeto:

1. Proponer o adoptar, previa discusión, el modelo de Historia Clínica y los formularios anexos a emplearse, y su eventual perfeccionamiento.
2. Controlar las historias y verificar que los médicos empleen la terminología aprobada, y estén escritas pulcra, correcta y completamente.  
Controlar la codificación de enfermedades y otros códigos convenidos.
3. Supervisar el archivo de las Historias Clínicas, asegurándose de su correcto funcionamiento, con un orden determinado y de fácil ubicación para que el Comité de Auditoría Médica pueda tener fácil acceso a la documentación.
4. Asegurar un método de conservación de la información ya sea encuadernando las Historias Clínicas o bien mediante el microfilmado.
5. Estar al corriente de los procedimientos modernos de archivo y de registro, destinados a perfeccionar el correspondiente sistema, incluyendo la circulación intra o inter hospitalaria de la Historia Clínica o de la información contenida (duplicación, etcétera).

6. Proponer las bases reglamentarias para el funcionamiento correcto del archivo.

#### *Estructura del Comité de Historia Clínica*

Habitualmente, está constituido por varios médicos de distintos servicios, asesorados por el jefe del archivo clínico o de Estadísticas.

#### *4.2. Comité de Auditoría Médica*

##### *1. Integración.*

Está constituido exclusivamente por médicos. El número de los mismos es variable pero se aconseja que no sean menos de 3 y no más de 5; comprendiendo clínicos, cirujanos y especialistas. Es aconsejable que la duración en la función de cada profesional, no exceda 1 año, y que la renovación sea parcial, asegurando, por una parte, cierta continuidad en la experiencia acumulada pero, por otra parte, con la rotación, procurar que todos los miembros del servicio o del hospital, según el caso, tengan oportunidad de participar activamente en el Comité. Asegúrese así mayor participación de los colegas, perfeccionamiento con nuevos aportes, mayor ecuanimidad, al tiempo que se evita la falsa sensación de censura y las suspicacias correspondientes.

De todos modos, es aconsejable que entre los miembros siempre figure un profesional de gran prestigio dentro del cuerpo médico, pero además, debe integrarse con médicos jóvenes y dinámicos, deseosos de colaborar y de entregar importante parte de su tiempo a la tarea de Auditoría.

#### *Funciones del Comité de Auditoría Médica*

- Determinar y discutir con el cuerpo médico los criterios de auditoría y las normas de atención médica,

sobre cuya base se comparará con lo actuado, a través de la Historia Clínica.

- Fijar un programa de actividades, en forma regular y sistemática. Es práctico que la reunión de evaluación se realice por lo menos semanalmente. Incluye el método para la selección de las historias a revisar; por ejemplo el tamaño y la forma de extracción de la muestra (en el caso de no revisar la totalidad de las historias).
- Reunirse periódicamente con los colegas auditados para discutir los hallazgos, analizar los errores o los aciertos de interés, y proponer las rectificaciones y soluciones, tendientes a mejorar la Atención Médica.
- Proponer y discutir la actualización de las pautas y normas de atención médica, acordes a los progresos científicos y técnicos, y a la experiencia recogida.

#### *5. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LA AUDITORÍA*

La Auditoría, intenta establecer entre otros aspectos fundamentales:

1. Cuál fue el o los diagnósticos del caso y si los mismos fueron o no correctos.
2. Cuáles fueron los procedimientos diagnósticos empleados y si no se cometieron excesos o defectos en relación a la naturaleza u oportunidad de empleo de los mismos. (Omisión de prácticas diagnósticas fundamentales, etc).
3. Cuál fue la terapéutica instituida y su correspondencia con el diagnóstico.
4. Valoración del régimen higiénico-dietético.

5. Si el tratamiento dio o no el resultado esperado; en tal caso, la eventual explicación.
6. Si se evitaron o sobrevinieron complicaciones, incluso la muerte, y cuál fue la explicación de tal circunstancia.
7. Alternativas y complicaciones de la anestesia.
8. Tipo y complicaciones del embarazo, parto y puerperio.
9. Si se consideraron otros diagnósticos diferenciales y la manera de descartarlos o rechazarlos.
10. Epicrisis.
11. Otros aspectos relacionados con la atención médica, y eventuales resultados.
12. Interconsultas, anatomía patológica, autopsia y sus comentarios.

#### 5. DIFERENTES TIPOS O MECANISMOS DE AUDITORÍA MÉDICA

No existe un mecanismo uniforme y universal de Auditoría Médica y varía según el criterio utilizado para llevarla a cabo y las posibilidades y modalidades del cuerpo médico, en cada caso.

##### *Criterios de clasificación*

#### 6.1. Según la dependencia y relación de los médicos auditores

1. Por los propios profesionales del establecimiento: *Interna*.
2. Por profesionales médicos ajenos al sistema, contratados o comprometidos por la tarea: *Externa*.
3. Por ambos: *Mixta*.
4. Por profesionales médicos de instituciones prestadoras y prestatarias de los servicios de Atención Médica: *Compartida*.

#### 6.2. Según la oportunidad en que se realiza

1. Luego de egresado el paciente:
2. En el curso de la internación: *Dinámica* (Balmaceda).

#### 6.3. Según el procedimiento empleado

1. Revisión directa de la Historia Clínica o de su resumen: *Manual* (tradicional).
2. Revisión de resumen de Historia Clínica procesadas por computadora: *Automatizada*. *Retrospectiva*.

#### 7. SÍNTESIS

Independientemente del procedimiento elegido, para efectuar la auditoría médica, existe estrecha vinculación, y ya lo hemos señalado, entre la actividad del Comité de Historia Clínica y el Comité de Auditoría, tanto que pueden confundirse en una sola estructura.

El siguiente esquema personal, puede servir para entender las relaciones del sistema (Figura 2).

#### 8. UNA EXPERIENCIA DE AUDITORÍA MÉDICA EN SALA DE CLÍNICA MÉDICA

Desde 1969, se está llevando a cabo un programa de Auditoría Médica en la Sala III del Instituto General San Martín, asiento de la Cátedra de Medicina Interna D., cuyo titular es el profesor Dr. Fidel Schaposnik.

Si bien es cierto que aún no se han completado todos los requisitos de la Auditoría Médica, es posible asegurar que desde el inicio hasta la actualidad, se han obtenido algunas modificaciones significativamente favorables en cuanto a:

- Organización del archivo y registro de historia clínica, incluyendo la codificación de morbilidad.

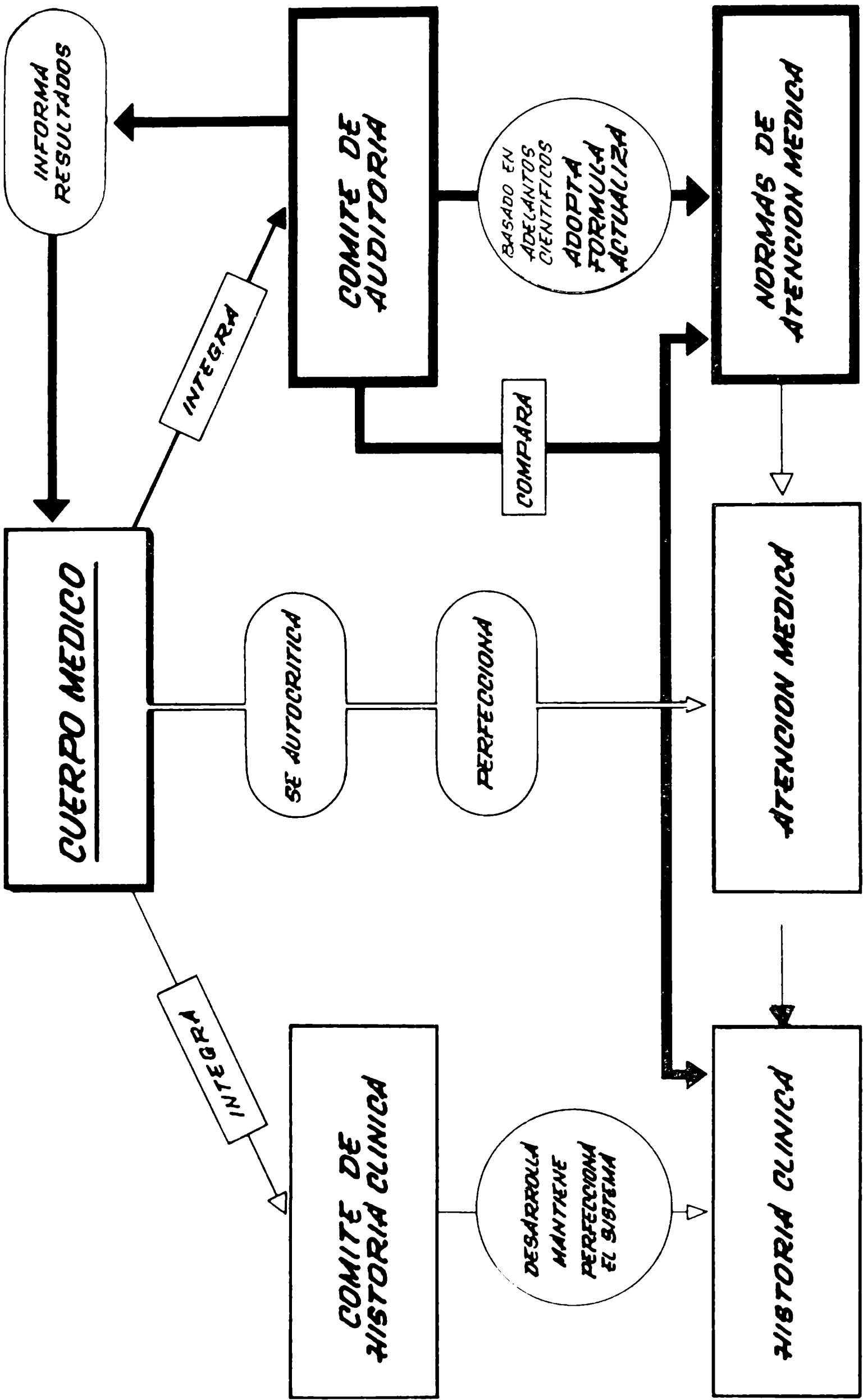


FIG. Nº 2

— Ordenamiento en la confección y entrega oportuna de la historia clínica, en relación con el egreso del paciente.

(El porcentaje de historias confeccionadas, y completas pasó del 60-70 % a, prácticamente, el 100 %).

-- Mejora sensible en la calidad de la historia clínica no sólo en cuanto a la pulcritud de su presentación, sino también a la estructura y ordenamiento de los componentes que la integran, incluyendo interconsultas, comentarios, fundamentación diagnóstica y epicrisis.

— Utilización de un modelo único de historia clínica, correspondiente al aprobado por el Ministerio de Bienestar Social de la Provincia de Buenos Aires, con ciertas modificaciones aconsejadas por la experiencia.

Si se repasa en los aspectos enunciados, surge que más que un Comité de Auditoría el mismo ha funcionado como Comité Mixto, ya que además de ocuparse de la estructura de la Atención Médica, ha contribuido a mejorar sensiblemente la calidad de la Historia Clínica y a perfeccionar su registro y archivo.

Cabe, destacar en esta experiencia, el apoyo significativo de todos los médicos y la favorable actitud hacia la auditoría, evidenciada no sólo en el progreso de la historia clínica sino a la receptividad de las observaciones formuladas por el Comité de Auditoría, en oportunidad de las reuniones periódicas, que por otra parte han contribuido a un mayor acercamiento del cuerpo médico.

El Comité, que ha sido presidido por el titular de la cátedra, a su vez titular de la sala, profesor Dr. Schaposnik, se

completa con otros dos miembros, que han rotado anualmente. Las observaciones se anotan en formularios diseñados al efecto, y son discutidas en las reuniones, a las cuales hemos hecho referencia.

En la actualidad, el Comité está formalizando por escrito las normas y pautas mínimas de atención médica, a fin de discutir las con el cuerpo médico y completar así los instrumentos de la Auditoría Médica.

Hasta la fecha, se han interesado por el Sistema otros Servicios del establecimiento y, seguramente, el desarrollo de otros Comités a ese nivel facilitará la implantación de la Auditoría Médica que, finalmente, comprenda la totalidad del Hospital y otros Hospitales

## 9. RESUMEN Y CONCLUSIONES

— Se definen la doctrina y objetivos de la Auditoría Médica:

1. La Auditoría Médica, constituye un valioso mecanismo de Educación Médica continua, cuyo propósito final es el de mejorar la calidad de la Atención Médica.

2. Se describen componentes básicos de la Auditoría Médica, principalmente constituidos por la Historia Clínica, las pautas y normas de Atención Médica.

3. Se describen las etapas para alcanzar la Auditoría Médica, enfatizándose como fundamental, la decisión del cuerpo médico, dispuesto a revisar crítica y científicamente su propia actividad profesional.

4. Se definen la estructura y funciones de los Comités de Historia Clínica y de Auditoría Médica.

5. Se describen las distintas modalidades de Auditoría Médica, incluyendo la efectuada en forma automatizada, por computadora.
6. Se relata una experiencia, a nivel Sala de Hospital, en el Instituto General San Martín. La Plata, asiento de la Cátedra de Medicina Interna D.

# SINDROME DE CONTORNI Ó DEL ROBO DE LA SUBCLAVIA

Dres. AMÍLCAR S. ARECO, CARLOS A. MARTÍNEZ, RAÚL MARCH

La insuficiencia circulatoria cerebral, puede obedecer no solamente a trastornos vasculares intracraneanos, sino también ser consecuencia de alteraciones provocadas por estrecheces u oclusiones de diversa etiología, que asientan a nivel de los troncos supraaórticos, carótidas primitivas, carótidas internas y arterias vertebrales en su trayecto extracráneo, o en las arterias subclavias desde su nacimiento hasta el punto de origen de estas últimas.

Un somero repaso anatómico, nos hará recordar que la masa encefálica está irrigada por cuatro importantes arterias, las dos carótidas internas y las dos vertebrales; y en menor cuantía por colaterales extracraneanas de la carótida externa que se anastomosan con ramas de las mencionadas anteriormente. Las carótidas internas y vertebrales, en el seno de la masa encefálica se unen a través del círculo anastomótico de Willis, de la siguiente manera, la arteria comunicante anterior une las dos arterias cerebrales anteriores, ramas terminales de la carótida interna; las comuni-

cantes posteriores unen las carótidas internas y las arterias cerebrales posteriores, ramas terminales del tronco basilar, formado por la unión de las dos arterias vertebrales.

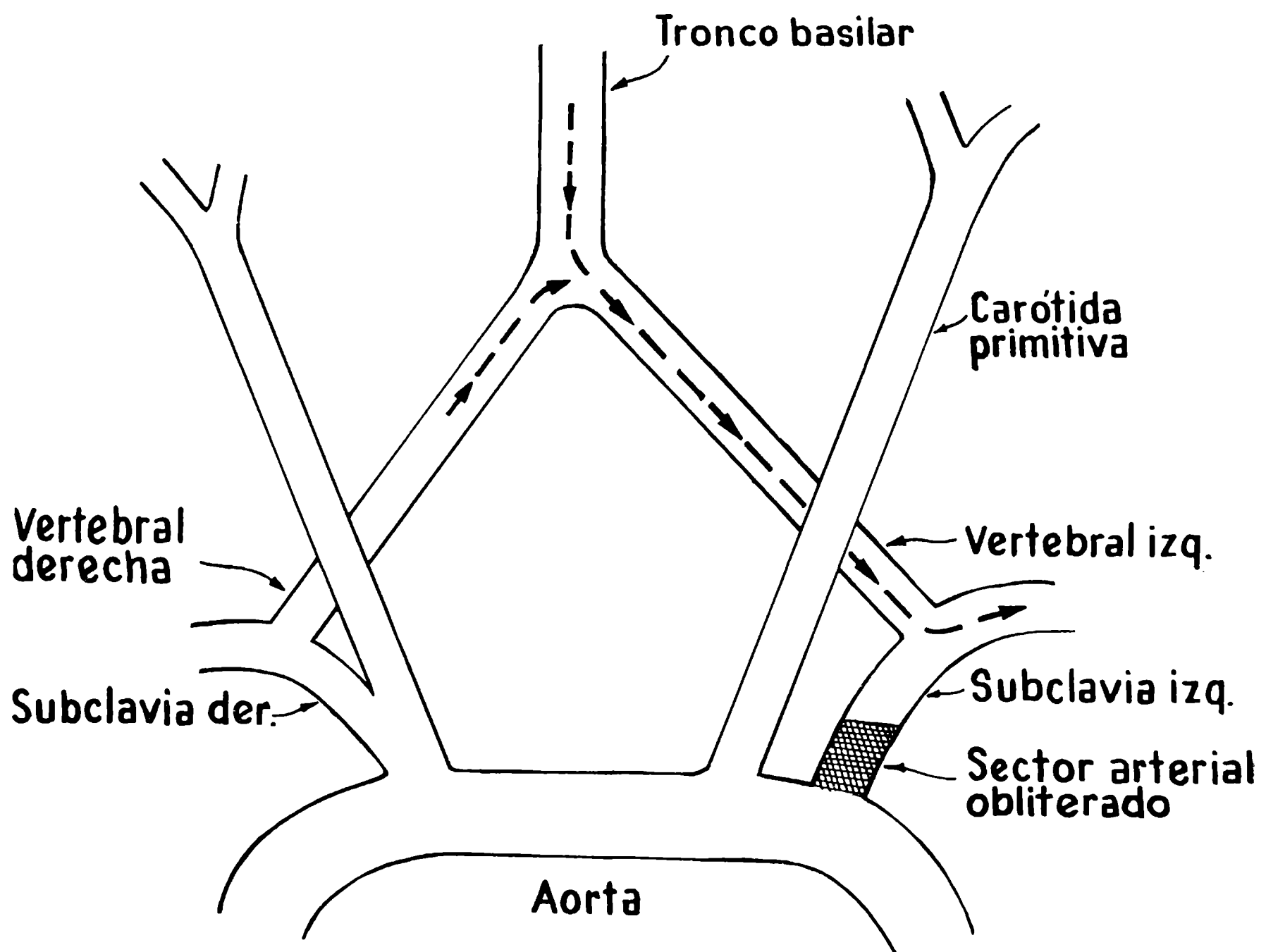
El sentido en que avanza la corriente sanguínea está dado por un gradiente decreciente de presión, desde la aorta hacia los vasos intracraneanos. Si una de las arterias presenta una estrechez u oclusión segmentaria, disminuirá su presión arterial por encima del obstáculo, produciéndose así, a través del circuito anastomótico un flujo de la zona de mayor a la de menor presión, invirtiéndose el sentido de la corriente sanguínea en ese sector.

En el nacimiento del tronco braquiocefálico y de la arteria subclavia es donde más frecuentemente asienta la obstrucción arterial, que desencadena el síndrome a que nos referimos. Como se mencionó anteriormente, al estar ocluida dicha arteria, e indemne la vertebral del mismo lado, pero con una presión inferior a la sistémica, se produce a través de ella la inversión del sentido de la



corriente sanguínea, recibiendo el caudal por medio de su anastomosis con la homónima contralateral, y en algunos casos, a través del polígono de Willis, sangre de las carótidas internas, mante-

niéndose así la irrigación del miembro superior. En el esquema de la figura número 1, observamos la inversión de la corriente a través de la arteria vertebral, graficada en la línea de puntos.



Cuando estas arterias poseen capacidad para abastecer la circulación cerebral, y además el volumen sanguíneo requerido por el miembro superior así irrigado, el hecho permanece asintomático, pero en condiciones que aumenten las necesidades de flujo, sanguíneo hacia la arteria subclavia, la cantidad de sangre sustraída será mayor, entrando en déficit la irrigación cerebral, apareciendo síntomas neurológicos, generalmente del tipo de la insuficiencia vertebrobasilar. Así lo describió Contorni en

el año 1960, en un paciente que presentaba estrechez proximal de la arteria subclavia, con inversión del flujo de la vertebral del mismo lado; hecho que fue bautizado por el New England Journal of Medicine, como Síndrome del robo de la subclavia.

#### PRESENTACION DEL CASO

E. Y. de 60 años de edad, argentino, casado, ingresa el 18-VII-1969, en sala III, cama 6, Servicio de Clínica Mé-

dica del profesor Dr. F. Schaposnik, por presentar úlcera necrótica del borde externo de pie izquierdo y diabetes.

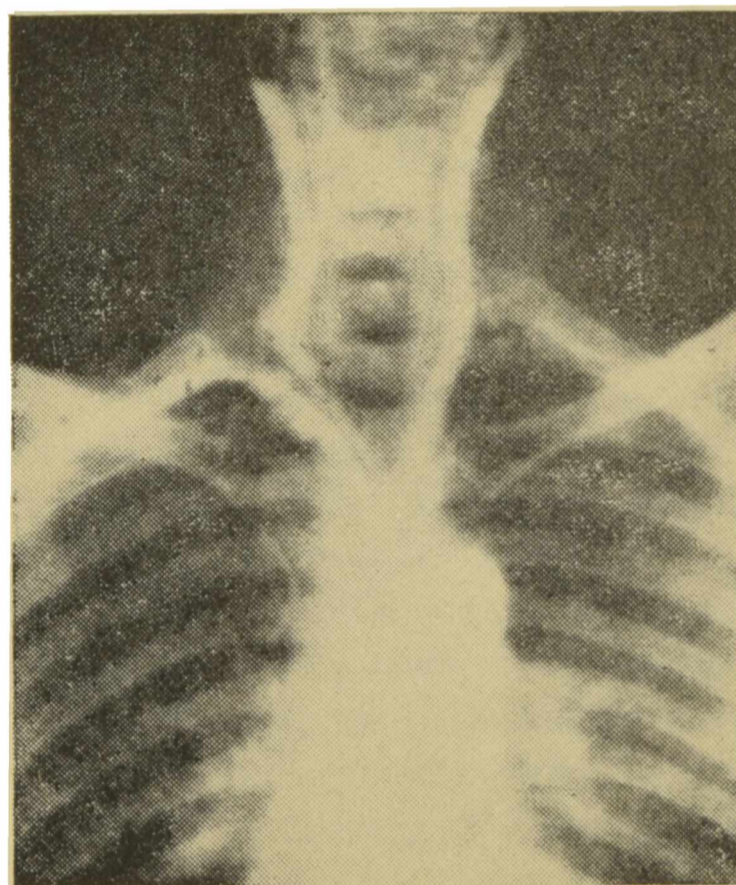
Como antecedentes patológicos de importancia hallamos, a los 25 años de edad traumatismo de pierna derecha, que deja como secuela proceso de osteomielitis, tratado con sulfamidas y curetajes, evoluciona en forma crónica y desfavorablemente, amputándosele la pierna en el tercio superior a los 35 años de edad. A los 55 años de edad se le diagnostica diabetes por presentar síntomas clásicos de la afección, no realizando desde entonces un tratamiento adecuado. Desde hace tres meses, padece úlcera necrótica de borde externo de pie izquierdo. Diabético inestable, de forma moderadamente grave.

Estado actual: paciente lúcido, afebril, muy adelgazado. Piel, moderada palidez, elasticidad disminuida, trastornos tróficos cutáneos en miembro inferior izquierdo. Tono, trofismo y fuerza muscular disminuidos.

Dolor a la compresión de las masas musculares. Aparato respiratorio, tórax enfisematoso, sin otras evidencias patológicas. Aparato cardiovascular, ruidos cardíacos alejados, silencios libres, pulsos periféricos: carotídeos normales; subclavios y radiales muy disminuidos del lado izquierdo, femorales izquierdo conservado, derecho muy disminuido; popliteo, tibial posterior y pedio izquierdo abolidos; poplíteo derecho abolido. Tensión arterial: Brazo izquierdo M. 95 Mn. 80 brazo derecho Mx. 145 mn. 90. Oscilometría: muslo derecho I. O  $1/4$ , Muslo izquierdo I. O.  $1\ 1/2$  pierna izquierda  $1/3$  superior I. O.  $2$ ,  $1/3$  inferior I. O.  $1\ 1/2$ . Abdómen sin particularidades. Genitourinario; sin particularidades. Sist. nervioso: pares cráneos normales. Sensibilidad superficial hiperalgnesia cutánea de miembros inferiores; sensibilidad pro-

funda, hipopalestesia de miembro inferior izquierdo. Reflejos osteotendinosos, arreflexia patelar, resto sin particularidades. Fondo de ojo: Retinopatía diabética grado II, sin hemorragia ni exudado, esclerosis vascular sin espasmos. z

Estudios de laboratorio: G. R. 3.600.000. Hgb. 72 %, Hcto. 34 %. G. B. 12.000. N. 80 % E. 3 % L. 14 % M. 3 % Ers. 96 mm. 1h. Glucemia: osciló durante su internación de 0.75 a 4.20 grs. por mil. Urea 0,35 grs por mil. Líquidas 366 mgs. . Lipoproteínas alfa 12 % beta 88 %. Bilirrubina indirecta + mgs. %. Hepatograma normal. Orina: Glucosuria 41 grs.  $0/100$ . Dens. 1015 resto normal. Rto. de Addis normal.



Habiendo encontrado gran diferencia en la amplitud de los pulsos radiales y en la tensión arterial de ambos miembros superiores, se decide realizar estudio arteriográfico selectivo de los troncos supra-aórticos el que fue realizado por el Dr. J. Lambrec, hallándose (Fig. N° 2)

la falta de relleno de la arteria subclavia izquierda, visualizándose por radioscopia que la circulación del miembro superior se realizaba a través de la vertebral del mismo lado, hecho que no pudo ser documentado radiográficamente por carencia de películas en ese momento.

#### RESUMEN:

En el presente trabajo, se menciona como lesiones de los vasos extra craneales, pueden manifestarse por sintomato-

logía neurológica. Describiéndose el mecanismo de producción del Síndrome del robo de la subclavia. Se presenta además un paciente, que aunque no presentó síntomas neurológicos de insuficiencia cerebrovascular, que fue estudiado con arteriografía de los troncos supra-aórticos, por habersele encontrado diferencia de amplitud en ambos pulsos radiales, y de presión arterial entre los dos miembros superiores, hallándose de esta manera un Síndrome del robo de la subclavia.

# ENFERMEDAD DE DUBIN Y JOHNSON

Dr. ALEJANDRO S. ARIAS

En todo caso de ictericia, después de un estudio completo, con el auxilio de todos los recursos que el gastroenterólogo tiene a su disposición (historia clínica, laboratorio, radiología, eliminación de colorantes, laparoscopia y biopsia por punción) es menester, luego de relacionar todos los datos que se obtengan, ubicar el caso dentro de uno de los tipos patogénicos de las ictericias, hoy admitidos, a fin de una correcta actitud terapéutica. Ello no siempre fue posible. Hoy día, gracias a los conocimientos actuales sobre la génesis y metabolismo de la bilirrubina, se ha podido establecer una clasificación patogénica, mejor dicho, remozar y adecuar la clasificación de Ducci y Watson, al pensamiento actual, y ubicar por lo tanto, a la luz de los pasos que sigue la bilirrubina, desde el hem hasta la molécula conjugada que se excreta por el polo biliar de la célula hepática, casi todos los casos de ictericia que hoy conocemos.

Así pues, es menester que recordemos aunque sea sucintamente en razón del espacio disponible, el esquema del

metabolismo de este pigmento biliar.

Haré pues sólo un recuerdo esquemático, que servirá a la perfección los fines didácticos de establecer una clasificación de las ictericias, que nos permitirá ubicar esta enfermedad.

Antes de continuar, aclaro que a fin de discutir el caso que traigo como un aporte a la casuística nacional, invertiré el orden convencional de la exposición. Así pues, primero haré referencia a los conocimientos que actualmente tenemos sobre la patología, clínica, anatomía patológica, pruebas funcionales, sintomatología, evolución, pronóstico y tratamiento, de la enfermedad de Dubin y Johnson para luego presentar nuestro caso a la consideración de ustedes.

## METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Los eritrocitos viejos son desintegrados en el sistema retículo endotelial, donde la hemoglobina liberada pierde hierro y se transforma en bilirrubina libre, no conjugada. Por mecanismo no acla-

rado, ésta alcanza la célula hepática, y tras complejos acontecimientos se conjuga bajo la acción enzimática de la glucuronil transferasa con el ácido glucurónico para transformarse en bilirrubina conjugada, o de reacción directa, que luego es transportada y excretada, también por mecanismo no muy claro, pero que hoy sabemos está en relación con la función de las sales biliares, por el polo biliar de la célula hepática, hacia los canales biliares. Resumiendo, tenemos una sucesión de hechos 1) la hemólisis y la consiguiente formación de bilirrubina libre, 2) la captación a nivel

del polo sanguíneo del hepatocito, 3) la conjugación a nivel del sistema microsómico, que implica la acción de un sistema enzimático, 4) el transporte y la excreción a nivel del polo biliar, 5) la vehiculización de la bilirrubina conjugada, primero por los capiliculis y luego por las grandes vías biliares, hacia el duodeno (fig. 1). Agregaremos que además no sólo se produce bilirrubina a partir de hematíes circulantes y envejecidos, sino también en la médula ósea a partir de eritrocitos inmaduros. Son las ictericias por shunts, descritas por Israel.

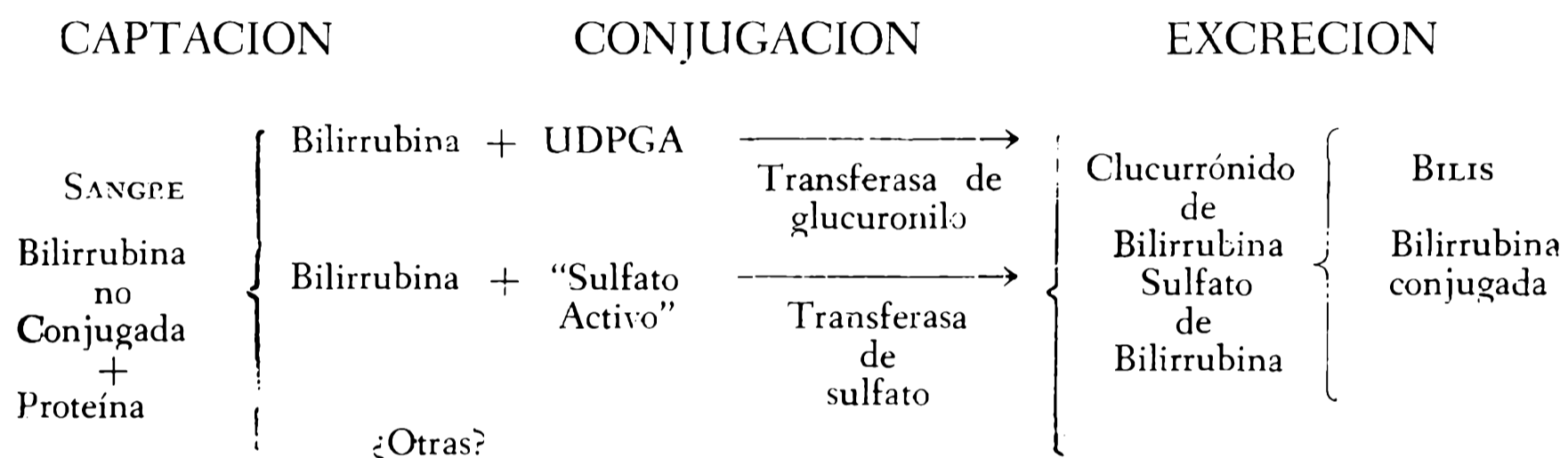
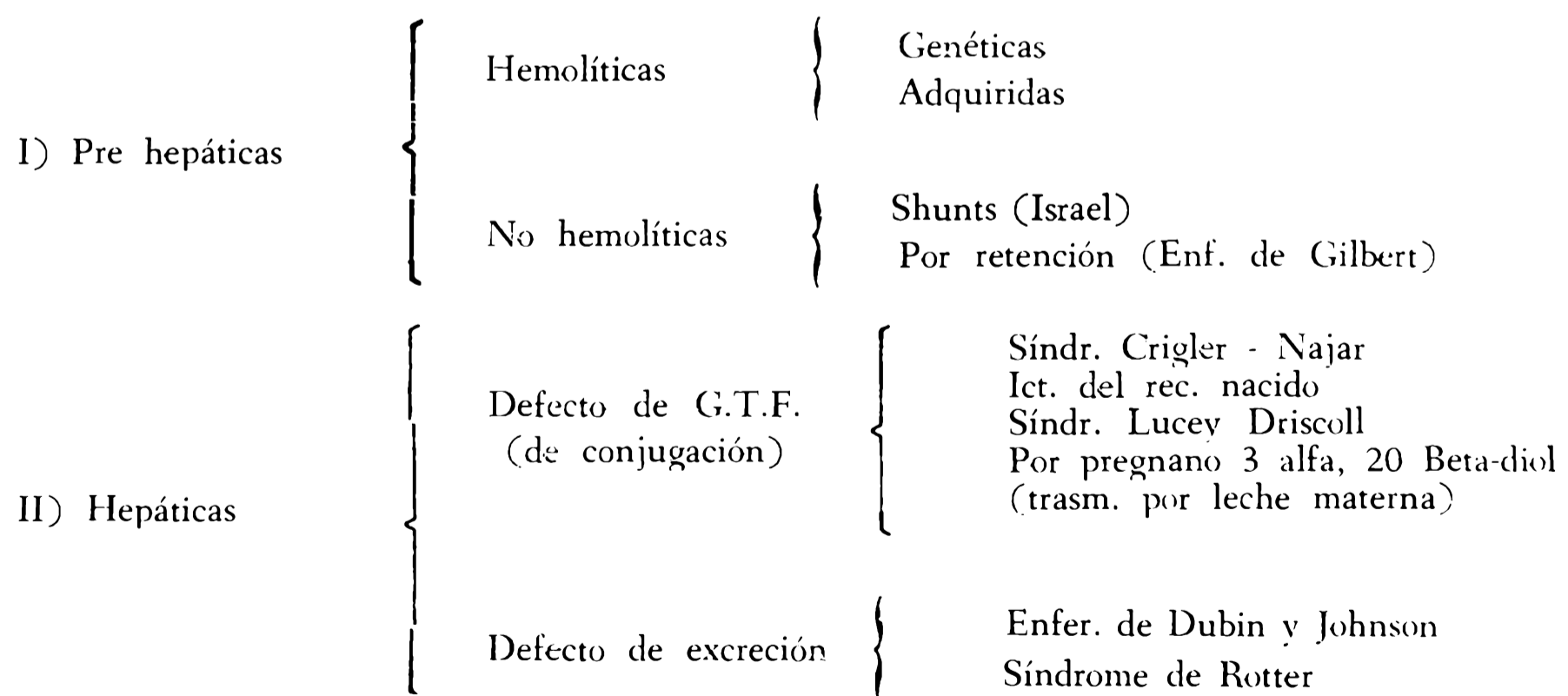


Fig. 1. — Esquema de los mecanismos del metabolismo de la bilirrubina.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS ICTERICIAS



Hepatitis	}	Infecciosas - virales Bacterianas - químicas Físicas	
Hepato - canaliculares o colestasis intrahepáticas	}	Hepatitis viral Químicas Bacterianas Alcohol Embarazo	} Agudas
	}	Cirrosis B. Pr. Cirr. Portal Cirr. Post. Nec.	} Crónicas
Post hepáticas	}	Completas Incompletas	

#### LA ENFERMEDAD DE DUBIN Y JOHNSON

*Historia y nomenclatura.* — Descrita independientemente y casi al mismo tiempo por Dubbin y Johnson (4 casos en 1954) y Spring y Nelson (14 casos en 1954) con los nombres de "ictericia crónica con pigmento no identificado en las células hepáticas" por los primeros y de "hiperbilirrubinemia no hemolítica persistente, asociada con pigmento lipocrómico en las células hepáticas" por los segundos. Son, como vemos, nombres muy largos y demasiado descriptivos. Watson propuso, con el afán de diferenciarla del Gilbert, llamarla disfunción hepática constitucional tipo Dubin y Johnson. Otros prefieren llamarla síndrome. El propio Dubin en 1958 propone llamarla "Ictericia crónica idiopática". También pensó en llamarla ictericia Mavrohepática, que en griego significa ictericia con hígado negro. Igualmente algunos americanos la llaman en su idioma "black liver jaundice". No podría asegurar por qué se olvidó a Sprinz y Nelson, pero el caso es que el nombre de Dubbin y

Johnson es más difundido universalmente.

*Características clínicas.* — Se trata de una enfermedad que cursa con ictericia crónica, que puede hacerse ostensible en la niñez, o en el adulto joven (hay algún caso diagnosticado recién a los 70 años) que afecta de preferencia a la raza blanca, más a los varones, y que en muchos casos es de carácter genético. No afecta el estado general y la supervivencia es larga.

*Etiología.* — Se ha afirmado que esta enfermedad tiene en un tercio de los casos, una historia familiar de ictericia, y la modalidad hereditaria es de carácter dominante, de penetración incompleta, y expresión variable. Existen un cierto número de familias en las que la transmisión de la enfermedad a través de generaciones sucesivas ha sido demostrada tanto histoquímicamente como por biopsia hepática.

También hay que destacar que hay casos de hepatitis virales, que quedan con hiperbilirrubinemias conjugadas llamadas residuales, con escaso pigmento

oscuro en los hepatocitos, e incriminado como lipofuscina y discreta retención de la bromosulfaleína. Estos casos hacen pensar seriamente, si no podrá estar en juego una alteración de los mecanismos de excreción, secuela de la hepatitis viral.

*Frecuencia.* — Hasta el presente se conoce más de un centenar de casos, lo que nos habla de su infrecuencia, aunque es de creer que estudios más completos permitan hallar un mayor número de casos.

*Sintomatología.* — Inadvertidamente, luego de algún "stress", infección o exceso de trabajo o ejercicios, el enfermo se queja de dolor en el hipocondrio derecho, astenia, debilidad, anorexia, náuseas, o vómitos, con ictericia, hipocolia y coluria. En este momento se diagnostica, hepatitis o ictericia obstructiva, que ha llevado a muchos pacientes a la operación. Ulteriormente, se repiten en el curso de la vida, estos cuadros de ictericia. El enfermo, en los brotes de ictericia, presenta ligera hepatomegalia, coluria e hipocolia.

*Duración de la enfermedad.* — Se conocen en la literatura casos de hasta 50 años de evolución, sin mayor afectación del estado general.

*Tipo del curso clínico.* — La ictericia aparece en estos enfermos de diferentes maneras: I) insidiosa, II) aguda y III) coincidiendo con alguna otra enfermedad o "stress". El embarazo merece especial mención, como causa intercurrente o coincidente, pues la literatura destaca su relación con el comienzo o puesta en marcha de la enfermedad. Dubin destaca que en 6 observaciones, el embarazo inició o empeoró la ictericia.

En todos los casos el curso clínico de la ictericia fue intermitente o continuo y de intensidad fluctuante. Muchos enfermos tuvieron remisiones, durante las cuales la bilirrubinemia era normal. El

curso de la enfermedad no fue modificado por los diversos tratamientos y sí sufrió recaídas por las infecciones intercurrentes, exceso de esfuerzos físicos o de ingestión excesiva de alcohol.

*Pronóstico.* — A juzgar por la larga duración de la enfermedad, el pronóstico es excelente. Las lesiones hepáticas no son progresivas, y la biopsia demuestra que en los períodos sin ictericia las alteraciones histológicas no sufren variaciones. Tampoco mejora el test de la bromosulfaleína.

*Laboratorio.* — Datos hematológicos: No hay alteraciones del recuento ni la fórmula leucocitaria. Nunca se evidenció hemólisis, ni alteración en la supervivencia de los eritrocitos. *Orina:* En los períodos de ictericia se encuentran sales y pigmentos biliares. *Reacciones de labilidad plasmática:* La reacción de Hanger suele ser positiva en algunos períodos de la enfermedad. El timol: Se presenta poco alterado en la mayoría de los casos, no alcanzando valores superiores a 8 unidades. La fosfatasa alcalina sólo muestra ligera elevación. *Proteinemia y electroforesis:* Sus resultados son habitualmente normales. *Bilirrubinemia:* Sus valores se presentan aumentados y alcanzan cifras de hasta 19 mgr. %. La bilirrubina directa constituye el 60% del total.

*Prueba de la Bromosulfaleína.* — Habitualmente la retención a los 45 minutos es superior al 10%. Pero el estudio del clearance muestra que los valores de  $K_1$  son normales o muy poco disminuidos, lo que demuestra que la captación es normal, pero la excreción está alterada.

*Colecistografía oral.* — Es habitualmente negativa, y está también relacionado con la alteración de la excreción por parte de la célula hepática. Igualmente es negativa la colangiografía en-

dovenosa, que no visualiza ni la vesícula ni las vías biliares extrahepáticas.

*Laparoscopia.* — Visualiza un hígado de color pizarra o negro, de superficie lisa y brillante.

*Anatomía patológica.* — Estudiada por biopsia hepática por punción, se obtiene un cilindro de parénquima llamativamente negro. El estudio microscópico muestra la presencia en todos los casos, de acúmulos de un pigmento pardo o amarillento, toscamente granuloso, ubicado casi exclusivamente en la zona centrolobulillar. Alguna vez se encuentra diseminado más difusamente. En muy pocos casos se refiere la existencia del pigmento en las células de Kupffer, pero esto se atribuye a pequeñas necrosis celulares, que pondrían en libertad a aquél, y que ulteriormente sería captado por las células de Kupffer. No es habitual hallar otras lesiones, aunque se han descrito necrosis, ligeras infiltraciones portales y metamorfosis grasa leve. *Datos histoquímicos:* El pigmento no es hemosiderina, ni bilis. A la luz ultravioleta da una fluorescencia parda débil. El pigmento no toma el Sudan IV en cambio sí se tiñe de negro fuerte con el Sudan B. Tanto óptica como histoquímicamente, es difícil distinguir el pigmento de Dubin y Johnson de la lipofuscina, dada la similitud de sus reacciones frente a los distintos colorantes. Hay autores franceses que piensan que el pigmento que nos ocupa es de naturaleza melánica o de las catecolaminas. Dubin desecha esta manera de pensar, pero esta tesis está avalada y apoyada por recientes estudios en la oveja de Carriedale mutante, que tiene un trastorno idéntico en todos sus aspectos al síndrome de Dubin y Johnson.

Después de la administración de adrenalina tritiada se demuestra la incorporación de esta sustancia o de alguno

de sus metabolitos a los gránulos de pigmento.

Con el microscopio electrónico se logra aclarar algunas diferencias entre las lipofuscinas y el pigmento de Dubin y Johnson. Éste aparece como gránulos electrodensos, homogéneos, sin esa alternancia de zonas claras y oscuras características del lipocromo.

*Fisiopatología.* — Los estudios funcionales hepáticos parecen demostrar que tanto la captación como la conjugación de la bilirrubina y de ciertas sustancias están conservadas. En cambio hay una alteración en los mecanismos de transporte y excreción de la bilirrubina que diciendo: a) la hiperbilirrubinemia sérica, b) la retención aumentada de la B.S.F. a los 45 segundos, con un clearance casi normal, c) la colecistografía oral o la venosa son negativas, y d) la acumulación de pigmento característico.

*Tratamiento.* — No hay tratamiento eficaz. En los períodos de agravación de la ictericia, es prudente el reposo y una dieta hipercalórica e hiperproteica. Ya conocido el paciente y su diagnóstico, se le debe prevenir contra las infecciones, advertirle del efecto pernicioso de los esfuerzos y del alcohol. Los corticoides no tienen ningún efecto. Cuando aparece la infección respiratoria o amigdalina deben usarse antibióticos de amplio espectro.

*Evolución y pronóstico.* — A pesar de durar toda la vida, la enfermedad no produce una reducción de la expectativa de vida. Los pacientes viven varias décadas.

*Diagnóstico.* — Si no tenemos presente esta enfermedad, podemos cometer errores diagnósticos, que nos lleven a operar un paciente, que vemos por primera vez con ictericia y coluria precedidas de dolores intensos en el hipocondrio derecho, con hepatograma normal o casi



normal, febrícula y colecistografía negativa. La sospecha como en el caso que referiré a continuación, se plantea frente a un enfermo cuya historia revela una ictericia no hemolítica, de larga duración, ictericia que no afecta el estado general, y más aún si hay familiares que padecen también de ictericia.

El diagnóstico positivo lo concluye la punción biopsia, que revela un cilindro negro, con una histología característica como la mencionada más arriba, la laparoscopia mostrando el hígado característico (black liver), la microscopía electrónica demostrando la homogeneidad del pigmento, y por último la retención aumentada de la B.S.F. a los 45 minutos con un  $K_1$  normal, certifican en definitiva el trastorno de la excreción.

#### NUESTRO CASO

Resumen de la historia clínica: Varón de 31 años, ingresa al servicio de la Sala III del Instituto General San Martín de La Plata el 15 de mayo de 1964. No tiene antecedentes hereditarios de importancia. Bebió entre los 19 y 21 años vino hasta 1 litro y destiladas diariamente. Luego sólo tomó 2 vasos de vino diariamente. No hay carencias nutritivas ni otros exotóxicos. Salvo la afección en estudio, sólo ha padecido afecciones banales. Un hermano y un sobrino padecen en ocasiones ictericia. No se los pudo hacer concurrir al servicio para su estudio.

*Enfermedad actual.* — Hace muchos años cree que orinó más oscuro. Entonces tenía las conjuntivas amarillas. Hace diez años consultó a un médico por astenia, informándole que era "hepático". Hace dos años empezó a notar dolores epigástricos y en hipocondrio derecho, que atribuyó a los condimentos. Desde entonces comienza a notar prurito y algo más de coluria, en particular coin-

ciendo con las afecciones intercurrentes y los esfuerzos muy rudos (por entonces había comenzado a trabajar en hornos de ladrillos). Está uno o dos días en cama y luego reinicia sus actividades en aparente buen estado de salud, a pesar de que sus orinas eran oscuras. Días antes de su internación consulta a un médico a raíz de una otitis media, percatándose éste de que sus conjuntivas están amarillas, motivo por el cual lo interna en el servicio para su estudio.

*Examen físico* (resumen de los datos positivos). — Enfermo en buen estado de nutrición, conjuntivas ictéricas. *Piel:* trigueña. *Hígado:* 14 cm. de altura, borde inferior a dos traveses de dedo bajo el reborde costal, romo, liso, ligeramente aumentado de consistencia. *Bazo:* no se palpa.

*Exámenes de laboratorio.* — Sangre: rojos, 4.950.000; blancos, 7.900. Fórmula: N 72, E 2,5, B 0,5, L 20, M 5. Urea 0,20. Glucemia 0,90. *Tiempo de Proteinemia:* 6,4 gr. %. Separación electroforética: albúmina 2,7, globulinas 3,7 gr. %; alfa<sub>1</sub> 0,12; alfa<sub>2</sub> 0,89; Beta 0,64; gamma 1,98, Rel. Alb/gl. 0,79; Bilirrubinemia total 8,4 mgr. %; Conjugada 5,1 mgr. %; No conjugada 3,3 mgr. %; Labilidad Plasmática; Hanger +; Mc Lagan 8 U; Kunkel-Zn: 5 U. Cd. ++++; Colesterol total 2,20 gr. ‰. Fosf. Alcalina: 9 U.B.T.G.O.A.: 67 U.K. T.G.P.: 80 u.K. Retención de la B.S.F.; 14% a los 45. Depuración:  $K_1$  0,150. Prueba de Exton-Rose: Normal. Análisis de orina: pigmentos biliares.

Punción esternal: médula ósea normal.

*Colecistografía oral reforzadas* No se vio la vesícula.

*Colangiografía con Biligrafina:* a las 2 horas no se vieron las vías viliares extrahepáticas, ni la vesícula biliar. No hubo eliminación renal.

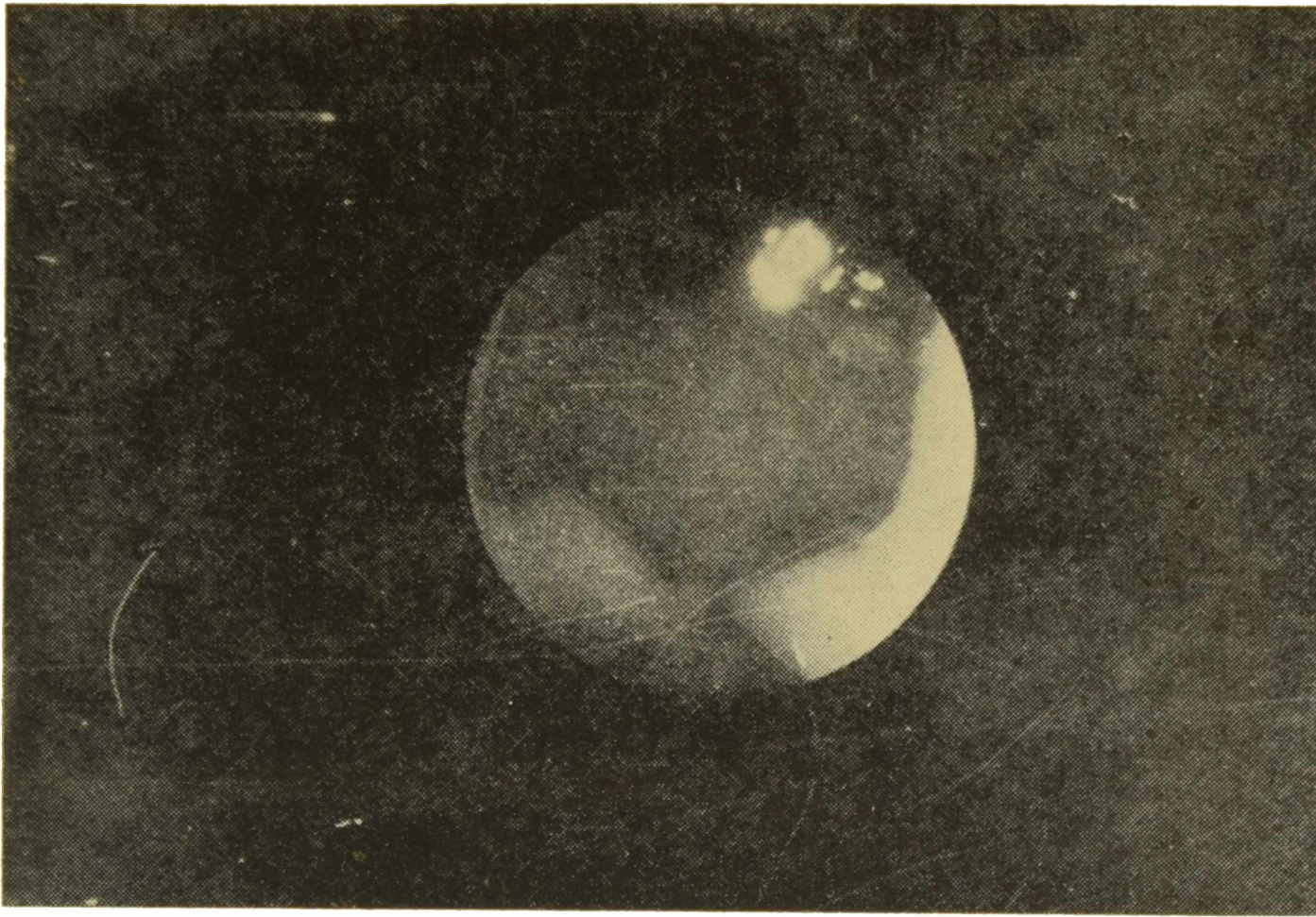


Fig. 2. — Imagen del hígado visto por laparoscopia, su superficie es lisa y brillante y de color oscuro intenso como un trozo de carbón.

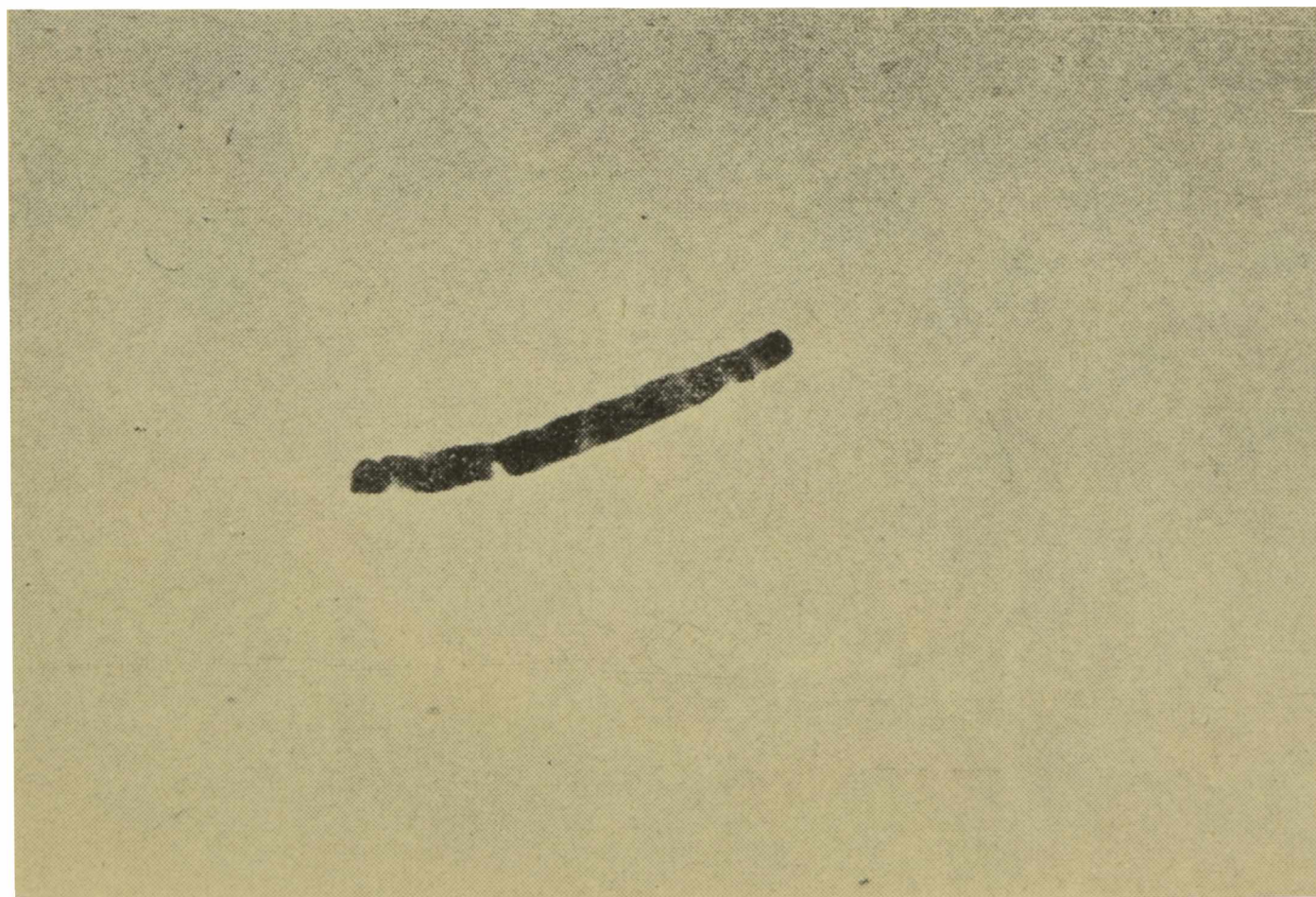
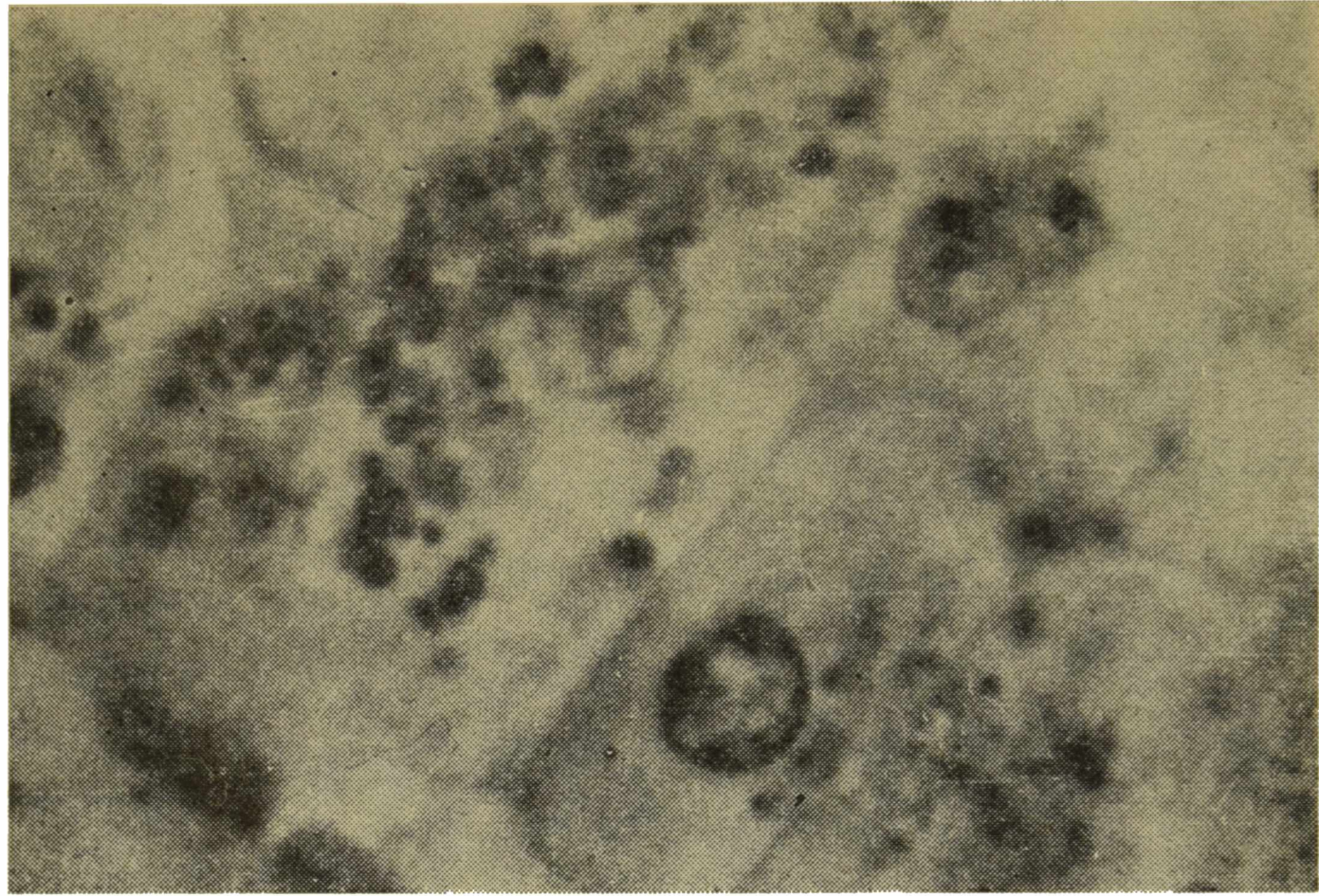
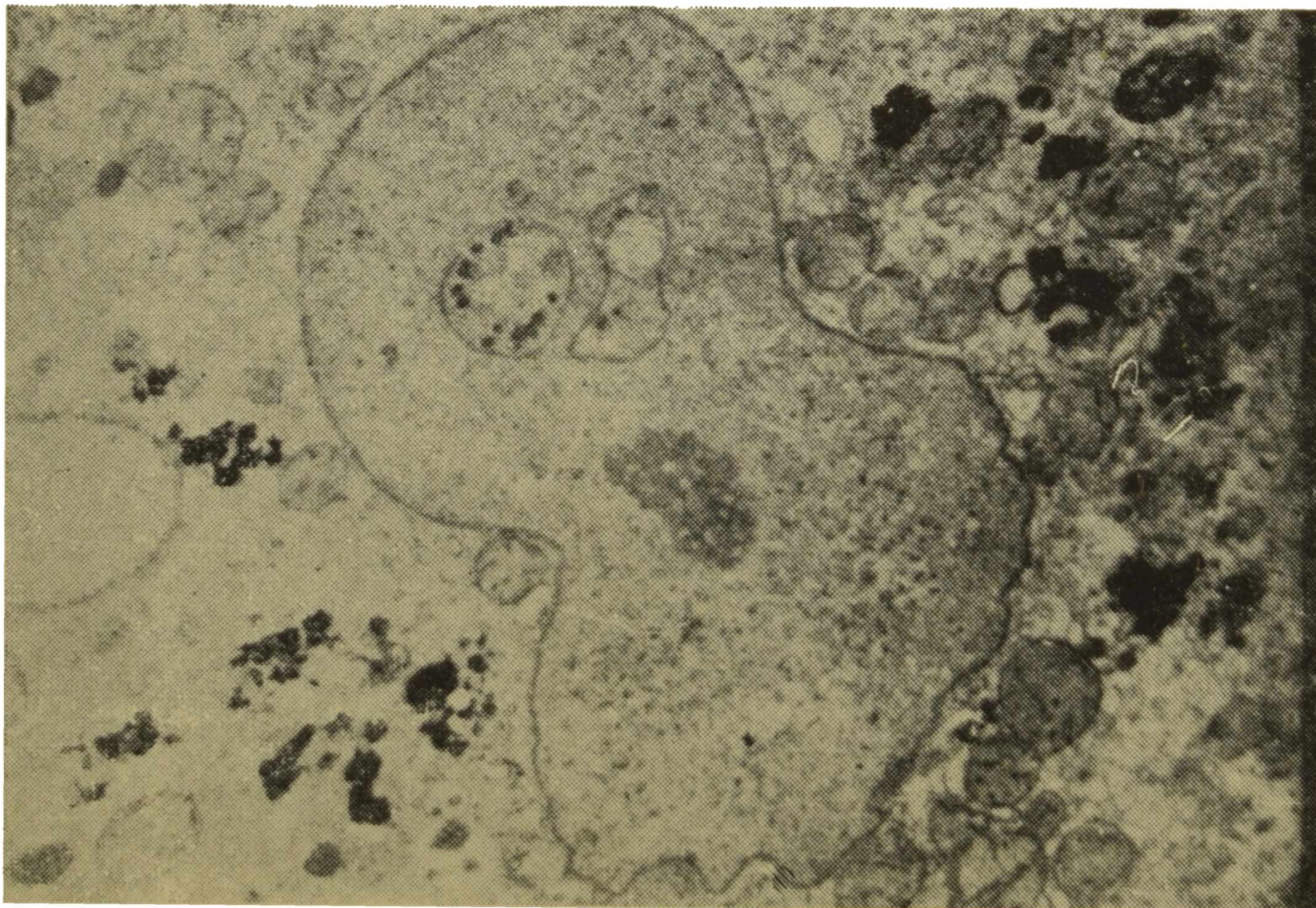


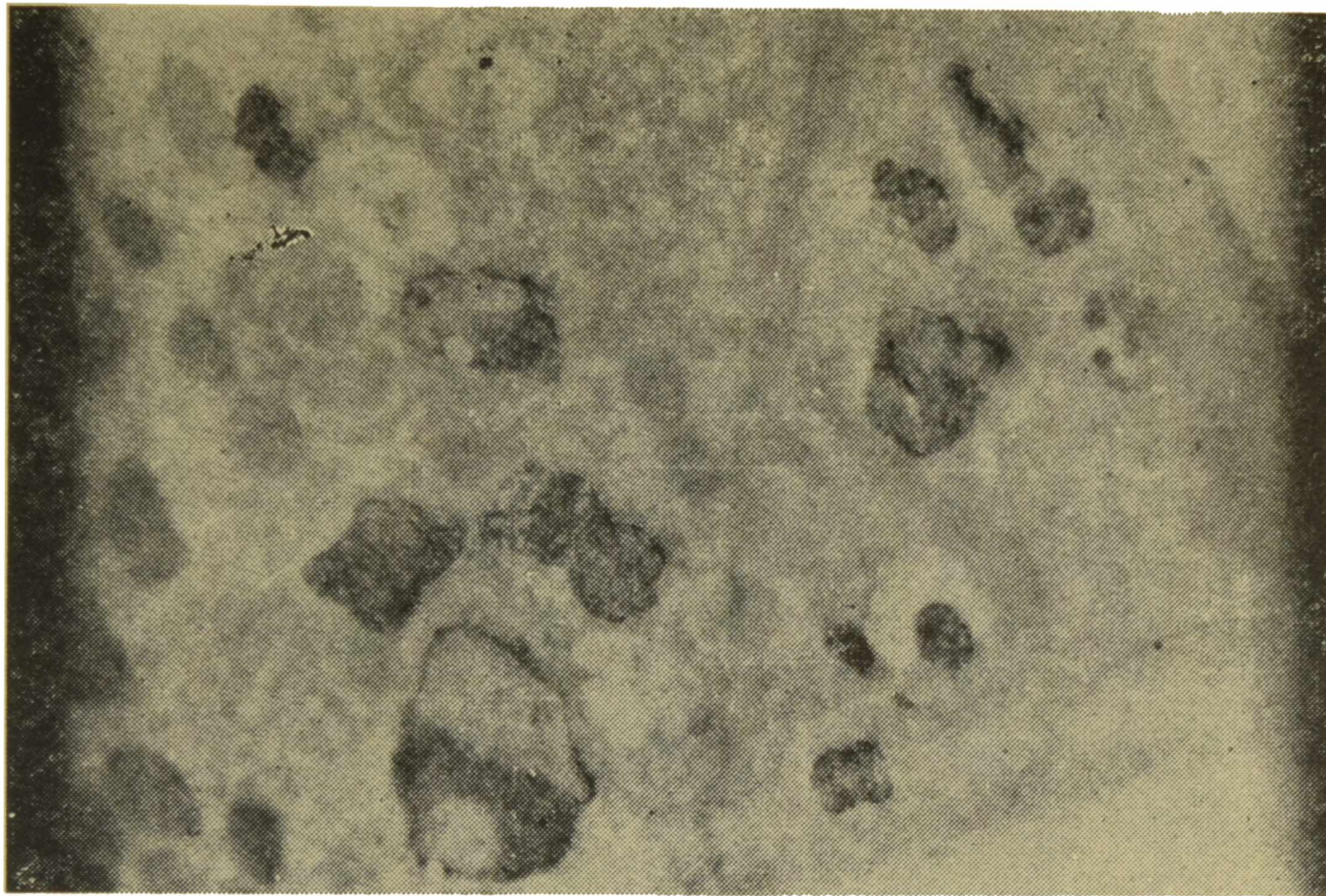
Fig. 3. — Imagen del cilindro de biopsia (aguja de Menghini). Muestra un color negro intenso similar al del hígado, de la fig. 2.



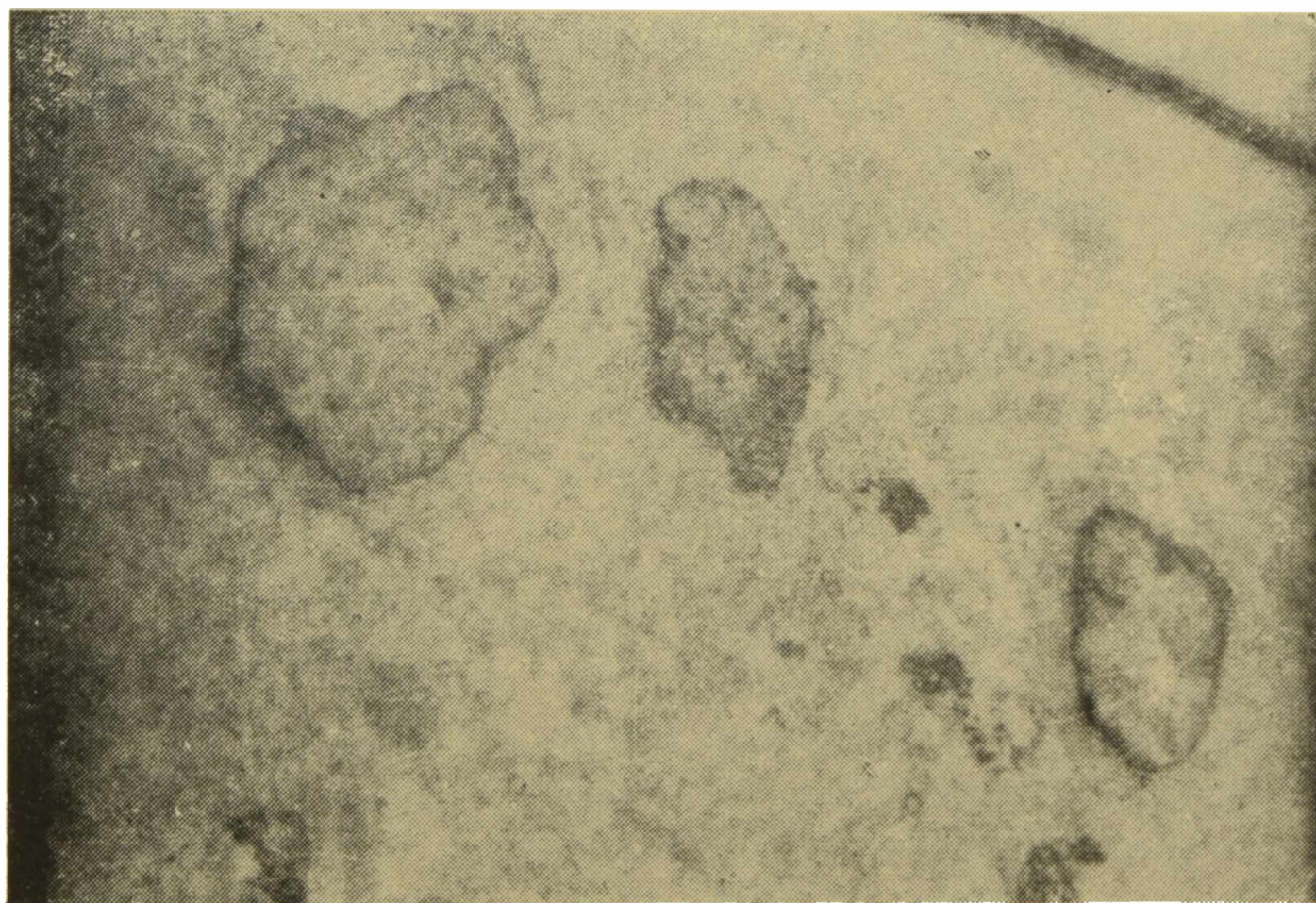
**Fig. 4. – Estudio histológico. Microscopia óptica. Se ven hepatocitos sin alteraciones, con acúmulo de pigmento marrón groseramente granulado, de ubicación centrolobulillar.**



**Fig. 5. – Estudio con microscopia electrónica. Acúmulos de sustancia electrodensa que no ocupa ninguna organela.**



**Fig. 6.** — Microscopia electrónica a gran aumento. Se ve la estructura de los gránulos de pigmento negro, que es amorfa ligeramente granular, distinta de la lipofuscina o melanina.



**Fig. 7.** — Microscopia electrónica a mayor aumento que en la fig. 6. Se ve la estructura de un gránulo.

*Sondeo duodenal:* Se obtienen las tres bilis, llamando la atención el color amarillo pardo de la bilis C y el *marcado tinte moreno parduzco de la bilis B*, distinto del color habano de la Bilis corriente.

*Laparoscopia:* Se visualiza un hígado de color negro, de superficie lisa. Hay algunas áreas de color azul negruzcas (fig. 2).

*Biopsia hepática* (aguja de Menghini): Se obtiene un cilindro de color pardo negruzco intenso, similar al del hígado (fig. 3).

*Histología:* Microscopía óptica: Hepatocitos sin alteraciones, con un acúmulo de pigmento marrón, groseramente granuloso, de ubicación centrolobulillar, demostró no ser melanina, hierro ni bilis (fig. 4).

*Microscopía electrónica:* Se ven acúmulos de sustancia electrodensa no determinada, que no ocupaba ninguna organela en particular. Su estructura es homogénea, y se interpreta como una taurinosis derivada tal vez de la perturbación de la excreción y cuyo meca-

nismo no alcanzamos a explicar (fig. 5, 6 y 7).

*Comentario.* — Se aporta a la bibliografía un caso de ictericia crónica no hemolítica, con significativas cifras de bilirrubina conjugada. Por la clínica y la evolución crónica sin afectación del estado general, sólo podíamos pensar en que se trataba de una ictericia de excreción, llamándonos la atención el color pardo negruzco de la bilis B, hecho no destacado en la bibliografía mundial ni nacional. Para dilucidar el problema echamos mano a los siguientes elementos de investigación, en orden de valía de menor a mayor: 1) la colecistografía, la colangiografía y la depuración de la bromosulfaleína. Estos exámenes nos hablaron de una manifiesta perturbación de la excreción de la bilirrubina conjugada. 2) la laparoscopia nos mostró un hígado negro característico del síndrome de Dubin y Johnson; 3) la biopsia de hígado mostró las alteraciones características del Dubin y Johnson, y 4) la microscopía electrónica, que al mostrar la homogeneidad óptica del pigmento aclara que no se trata de lipofuscina.

# DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PANCREAS

L. M. BARANDICA, HÉCTOR BOTTE, ALEJANDRO JMELNITZKY,  
J. LIBERATI, H. PONCE DE LEÓN

El cáncer de páncreas es una afección de baja frecuencia absoluta, pero de gran importancia para el clínico y el cirujano dado su carácter rápidamente agresivo y su elevada mortalidad; esto último se halla condicionado fundamentalmente por la dificultad que se presenta para la realización de un diagnóstico temprano, lo que trae como consecuencia una difícil terapéutica eficaz, con muy bajos índices de resecabilidad y más bajos aún de sobrevida a los cinco años. Las condiciones anatómicas, la profundidad de la glándula, la ausencia de sintomatología temprana específica y la escasez de medios auxiliares de manejo rápido y sencillo son las causas que conspiran contra las posibilidades diagnósticas oportunas; sin embargo es de hacer notar que el médico subestima muchas veces en período útil los síntomas de su paciente, o bien no los vincula a la afección neoplásica del páncreas en ausencia de otros hallazgos viscerales.

Pensamos, basados en estos conceptos, que sería de interés la revisión de la experiencia recogida en cuanto al tema en las Cátedras de Medicina Interna D y B de nuestra Facultad, incluyendo una actualización y valoración de los métodos auxiliares existentes en nuestro medio.

## FRECUENCIA - EDAD - SEXO

En cuanto a frecuencia de la enfermedad diremos en primer lugar que el cáncer de páncreas tiende a aumentar como causa de muerte en las últimas décadas; así, en Estados Unidos pasó del 4,9 al 5,5% en el hombre y del 3,6 al 4,4% en la mujer entre los años 1948 y 1960, considerándose que esta tendencia se mantiene durante los diez años siguientes; la cifras aportadas en nuestro país por Tiscornia y Chavin coinciden en el mismo sentido.

Bell, en una de las casuísticas referidas sobre material de autopsias más im-

portantes, halla sobre 73.187 autopsias una incidencia de cáncer de páncreas de 0,83 %, índices que coinciden con los hallados en nuestro país en el Instituto de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Rosario (0,81 % sobre 8.704 autopsias).

En nuestra casuística hemos revisado 17 historias clínicas, 9 pertenecientes a hombres y 8 a mujeres, todas ellas con diagnóstico quirúrgico o necrópsico de cáncer de páncreas. Hemos descartado un número muy importante de historias, pertenecientes la mayoría al período anterior a la adopción en nuestros Servicios de la Historia Clínica Unica, por carecer de dichos datos, por lo que no tabulamos datos relativos a frecuencia y sexo que podrían ser deformados por dicha causa. Diremos sí, que la mayoría de los autores consignan en cuanto a sexo una frecuencia doble o triple en el hombre con respecto a la mujer.

La edad más frecuentemente afectada es la sexta década de la vida, relatóndose casos en jóvenes y aún en niños de corta edad. La edad promedio en nuestra casuística es de 52 años, con un rango entre 35 y 74.

## INICIACION DE LA ENFERMEDAD

La iniciación aparente de la enfermedad se remonta en la mayoría de los casos a 2 ó 3 meses y hasta 1 año antes de la presentación de la sintomatología que motiva la internación y el diagnóstico. Las localizaciones córporo-caudales presentan generalmente un período previo más prolongado que las cefálicas.

En nuestra experiencia, el tiempo promedio de evolución aparente previo a la internación en la que se realizó el diagnóstico fue de 5 meses, con un ran-

go entre 1 y 24. Es de hacer notar que en algún caso este tiempo es confuso, como por ejemplo en la coexistencia con litiasis biliar, que se presenta con una frecuencia del 10 al 20 %.

En este período, se hacen presentes síntomas vagos, imprecisos e inespecíficos, pero decisivos en la actitud del médico avisado, quien debe recurrir en este momento a los elementos de diagnóstico disponibles y aún a la exploración quirúrgica si su intención es actuar con posibilidades terapéuticas en algo eficaces. Sin embargo debemos decir que, dadas las características anatómicas de la glándula, cuando se presentan las primeras manifestaciones es porque la enfermedad ya ha rebasado sus límites, persistiendo pese a ello aún en algunos casos la posibilidad de resección exitosa, la que no debe ser malograda.

La aparición en pacientes de 50 a 60 años de dolor sordo intermitente en epigastrio, periumbilical o en hipocondrios, a veces semejando un cólico hepatobiliar, distinta forma de dispepsia y hasta verdaderos síndromes ulcerosos sin afección aparente gastro-duodenal o biliar, y más aún si se acompaña de rápido desmejoramiento general y adelgazamiento, alteraciones del psiquismo como insomnio, depresión o ansiedad, o una diabetes reciente sin antecedentes hereditarios conocidos, deben despertar la vehemente sospecha de estar en presencia de un cáncer de páncreas. Sin embargo muchas veces estos síntomas se presentan al principio en forma aislada o bien son reemplazados por alteración en los hábitos intestinales como diarreas a repetición no claras en cuanto a su origen, o constipación tenaz sin afección colónica evidente. En ocasiones la enfermedad se manifiesta por melenas repetidas sin lesión radiológica del tubo digestivo habiéndose llegado en algunos

casos a la cirugía sin hallar la neoplasia en la exploración. Cuando la ictericia, acompañada o precedida de prurito, se presenta como primer síntoma (como en el 20-25 % de los cánceres cefálicos) la orientación diagnóstica es generalmente más sencilla.

Los fenómenos tromboembólicos de localización diversa, colangitis o colecistitis en algunos pocos casos ya que en general las vías biliares permanecen asépticas pancreatitis por obstrucción del Wirsung, o raramente esteatorreas, son también relatadas como forma de comienzo del cáncer de páncreas, aunque más raras.

En nuestros pacientes la afección comenzó con la siguiente sintomatología:

DOLOR .....	84,6 %
ADELGAZAMIENTO ..	30,7 %
CONSTIPACION ....	30,7 %
ANOREXIA .....	23 %
DISPEPSIA .....	23 %
ICTERICIA .....	15,3 %
ALTERACIONES PSIQUIATRICAS ....	15,3 %

### CUADRO CLINICO

Los síntomas y signos de la enfermedad se hallan ligados estrechamente a la localización que está presente en la glándula: cefálica, corporal o caudal, siendo la localización cefálica la más frecuente (50 a 70 % según los distintos autores, 77 % en nuestra casuística). Sin embargo, la existencia de neoplasias difusas o situadas en zonas límite, hace que la realidad desborde en gran cantidad de casos los cuadros clínicos atribuidos clásicamente según esta didáctica clasificación.

La *ICTERICIA* se presenta casi en la totalidad de los cánceres cefálicos, sien-

do la excepción aquellos alejados del polo del Wirsung cuyas metástasis matan antes al paciente. Se trata de una ictericia obstructiva por compresión e invasión del coledoco retropancreático, total y rápidamente progresiva, acompañada de prurito (que a veces le precede), coluria y acolia. La ictericia "muda", indolora, descrita como típica de esta afección, existe en menos de un 40 % de los casos, siendo el resto acompañada o precedida por distintas forma de dolor. El cáncer corporo-caudal sólo presenta ictericia ante la presencia de metástasis ganglionares o hepáticas.

En nuestra revisión el 69% de los cánceres cefálicos presentó ictericia; de los corporo-caudales el 8 %. El 100 % de los casos manifestó alguna modalidad de dolor acompañando la ictericia.

El *dolor* epigástrico profundo y terebrante, propagado al dorso en hemicinturón izquierdo, que se exagera con el decúbito dorsal y cede con la flexión del tronco, integra el ya clásico síndrome pancreático-solar de Chauffard, descrito en los cánceres de cuerpo y provocado por la invasión del plexo; este tipo de dolor sin embargo se halla también en las localizaciones cefálicas, y en las corporales no siempre es tan típico. Muchas veces el dolor es reemplazado por una sensación de peso profundo en el epigastrio y en otras semeja un típico cólico biliar con su propagación en hemicinturón derecho; esta variedad es más frecuente en el cáncer cefálico.

Tampoco es rara la localización exclusivamente lumbar del dolor durante un período prolongado de la evolución y aun síndromes pseudo-ulcerosos, con ritmo vinculado a las ingestas, provocados por irritación o invasión antro-duodenal; en nuestra revisión el 100% de los pacientes padeció de dolor durante su evolución, todos con epigastralgia de distin-



ta intensidad, hallándose porcentajes similares de propagación a hipocondrios derecho e izquierdo y dorso. En uno de los casos el paciente padeció un síndrome ulceroso, realizándose diagnóstico radiológico y endoscópico de úlcera de antro posiblemente carcinomatosa, en el preoperatorio, comprobándose posteriormente la infiltración del estómago por la neoplasia pancreática.

El *adelgazamiento* rápido, caquectizante, acompaña a la mayoría de las neoplasias pancreáticas, y en las corporocaudales suele ser manifestación única durante mucho tiempo. Es atribuido a la *anorexia* que lo acompaña en muchas ocasiones y a la ausencia de enzimas pancreáticas y sales biliares en el tubo digestivo. Lo hallamos en el 77% de nuestros casos con pérdida de hasta 30 kilogramos de peso, acompañado de anorexia en el 23%.

Las náuseas y vómitos provocados por la invasión gastro-duodenal se presentaron en el 38% de nuestros casos. La *dispepsia* flatulenta, inespecífica en el 23%. El 46% presentó *constipación* con motivo de su afección o bien agravamiento de una constipación ya existente. La diarrea y la *esteatorrea* contra la que pudiera suponerse, no son frecuentes; hemos hallado *esteatorrea* en 2 casos.

El 15 % de nuestros pacientes presentó Hemorragia Digestiva durante su evolución. Ésta puede ser atribuida a varios mecanismos: invasión gastro-duodenal, como en uno de nuestros casos; hipertensión portal segmentaria por invasión del árbol esplenoportal; hiperesplenismo con síndromes pseudo-bantianos, e hipoprotrombinemia por obstrucción biliar o metástasis hepáticas como en otro de nuestros pacientes.

En nuestros casos el paciente se presentó con el cuadro doloroso y febril de una Colecistitis. Esta manifestación es

rara, aunque se ha descrito, porque como hemos dicho la obstrucción biliar por neoplasia de páncreas, a diferencia del cáncer ampular, es generalmente aséptica. También se han descrito cuadros de Pancreatitis aguda y pseudoquistes de páncreas en la evolución de las neoplasias pancreáticas, por oclusión del Wirsung. Mikal y Campbell hallaron fibrosis pancreática en el 84 % de sus casos; citoesteatonecrosis en el 23. % y pseudoquistes en el 15 %. Uno de nuestros casos, que padecía desde hacía dos meses ansiedad e insomnio, presentó con posterioridad a un traumatismo abdominal epigastralgia intensa con propagación en hemicinturón izquierdo y tumor abdominal que aumentó rápidamente de tamaño; en la intervención quirúrgica se halló un pseudoquiste hemático en un cáncer pancreático caudal.

Los trastornos psíquicos (ansiedad, insomnio, excitabilidad) fueron hallados en el 23 % de nuestros casos. Son más frecuentes en las localizaciones corporales. En dos oportunidades los hemos hallado con manifestación de comienzo aparente de la enfermedad. Pensamos que en general deben considerarse respuesta lógica al sufrimiento físico de estos pacientes.

En cuanto a la Diabetes, es conocido que aproximadamente el 10 % de las neoplasias pancreáticas cursan con hiperglucemia y 45 al 75 % según distintos autores con curvas de tolerancia a la glucosa patológicas; según Marble y Root la pancreática es la neoplasia más frecuente en el diabético, encontrándose en estos pacientes con una frecuencia 6 a 16 veces superior a la población general. El 31 % de nuestros casos cursaron con cifras de glucemia superiores a lo normal, padeciendo el 15 por ciento su diabetes con anterioridad.

No hemos hallado en nuestra casuística fenómenos tromboembólicos descritos por otros autores, ya sea trombosis portales, flebitis migratrices, etc., atribuidos a un factor trombógeno liberado por vía humoral por el tumor.

### EXAMEN FISICO

El examen de los pacientes reveló además de la ictericia y la desnutrición, hepatomegalia indurada en el 84,6 % de los casos, el 46 % con superficie lisa (estasis biliar) y el 38 % nodular (metastásica). Sólo el 50 % de las localizaciones cefálicas presentó vesícula palpable (Curvoissier - Terrier); la ausencia de este signo no descarta el cáncer de páncreas, así como su presencia tampoco lo certifica, ya que puede hallarse en la neoplasia de vías biliares bajas. En algunos casos sin comprobación de vesícula palpable en el examen semiológico, hemos podido detectarla mediante la laparoscopia o la exploración quirúrgica.

La esplenomegalia por trombosis de la vena esplénica no fue hallada en nuestros enfermos; la ascitis hemorrágica por carcinomatosis peritoneal se presentó en el 23 % de los casos. Hallamos tumor abdominal palpable en el 80 % de los cánceres corporo-caudales y en el 20 % de los cefálicos. No hemos hallado metástasis extraabdominales ni ganglio de Troissier; un paciente presentó adenopatía inguinal metastásica.

### LABORATORIO

Ante un paciente con síntomas aislados que hagan sospechar una neoplasia pancreática, la presencia de una eritrosedimentación acelerada o de una fosfatasa alcalina elevada como índice fiel de hipertensión coledociana, deben influir en la afirmación del diagnóstico.

Sin embargo con frecuencia esto no sucede. El cuadro biológico - humoral del cáncer cefálico con ictericia es ya conocido: hiperbilirrubinemia a neto predominio de la fracción conjugada, fosfatasa alcalina y colesterol elevados, anemia y leucocitosis, y alteración de los valores de protrombina. Cuando estos últimos no son corregibles por la administración de vitamina K, se debe pensar en la claudicación hepática.

Los valores de glucemia y de las curvas de sobrecarga ya han sido comentados.

Las pruebas de floculación y las transaminasas séricas son cercanas a lo normal mientras no se presente la claudicación hepática o las metástasis. La ausencia repetida de estercobilinógeno fecal y de urobilinógeno, así como el sondeo duodenal repetidamente negativo, certifican la obstrucción total de la vía biliar.

No se atribuye valor diagnóstico a las raras variaciones de amilasa y lipasa en suero, ni a la determinación de leucino-aminopeptidasa de variación similar a la fosfatasa alcalina.

El estudio de las heces puede revelar esteatorrea y creatorrea en algunos casos, y más frecuentemente de lo esperado sangre oculta.

El estudio del contenido duodenal previa estimulación con secretina-pancreocimina puede demostrar disminución del volumen, bicarbonatos y enzimas. Son estimulantes los relatos de Raskin y col. y Dreiling sobre citología exfoliativa post-estímulo con secretina, quienes hallan positividad en más del 50 % de los casos.

### RADIOLOGIA

La Seriografía gastro-duodenal puede demostrar desplazamiento o invasión

del antro y duodeno, con borramiento de los pliegues, defectos de repleción, el signo del tres invertido de Frotberg en el cáncer cefálico, obstrucción duodenal, etc. En el cáncer corporal es de importancia la depresión del Treitz y el aumento del espacio retrogástrico en el perfil.

La Duodenografía hipotónica, mediante inyección de Probanthine i.m. e insuflación de aire para crear un doble contraste permite apreciar en el cáncer de páncreas doble contorno, rigidez, prominencias y espículas de la mucosa, que no presenta su imagen normal de anillos alineados transversalmente a distancias de 5 mm uno de otro. Es difícil el diagnóstico diferencial con la pancreatitis crónica.

La Colangiografía endovenosa sólo puede utilizarse en los no ictericos y permite visualizar la obstrucción coledociana total o parcial. La colangiografía transparieto-hepática realizada por punción con o sin guía laparoscópica, es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con la litiasis coledociana y puede realizarse en ictericos en el preoperatorio inmediato por el riesgo de cole-peritoneo. Se encuentra una gran dilatación de todo el árbol biliar, con amputación coledociana en menisco hacia abajo o en punto y desplazamiento en el cáncer cefálico, en sentido horizontal.

La esplenoportografía permite observar desplazamientos del eje esplenoportal, deformación, estenosis u oclusión con dilatación proximal. Es importante desde el punto de vista de la reseca-bilidad, ya que puede demostrar la invasión o indemnidad del sistema porta. La cavagrafía inferior puede demostrar la deformidad o infiltración de la cava inferior localizada detrás de la glándula pancreática.

La arteriografía selectiva del tronco celiaco y mesentérica superior puede ser un arma importante en el diagnóstico útil del cáncer pancreático. Un signo temprano es la infiltración de las pequeñas arterias pancreáticas, que se vuelven rígidas, con contornos irregulares o amputadas. Posteriormente se afectan los troncos principales: gastroduodenal, hepática común y mesentérica superior en los cefálicos; parte media de la esplénica, mesentérica, celiaca y gástrica izquierda de los corporales; y esplénica distal los caudales. Los tumores escirrosos presentan falta de vascularización, apareciendo en el resto tenues retículos, comunicaciones arteriovenosas y repleción de pequeños senos venosos. No hay en general anomalías en la fase capilar, hallándose deformaciones, estenosis y oclusiones en el tiempo venoso.

Entre los más recientes adelantos en el terreno de la radiología, debemos citar las últimas experiencias de los autores japoneses, quienes realizan con resultados sorprendentes la *pancreatografía* administrando el medio de contraste a través de un cateter que pasa a través del duodenoscopio fibrótico cateterizando la papila bajo visión directa.

## CENTELLOGRAFIA

La centellografía se basa en la necesidad del páncreas de utilizar metionina en la síntesis de sus enzimas; sustituyendo un átomo de azufre por uno de selenio 75 radioactivo, sin alterar las propiedades de la metionina se puede rastrear su fijación por parte de la glándula. Es de utilidad en el diagnóstico de masa ocupante, ya que éstas no fijan la sustancia demostrando zonas "mu-das" lacunares. Se trata de un método en pleno período de evaluación.

## ENDOSCOPIA

La *Laparoscopia* permite aportar datos indirectos al diagnóstico; es posible identificar la imagen del hígado pardoverdoso o verde, turgente, típica del hígado de estasis biliar, que cuando se acompaña como hemos visto en varias oportunidades de una vesícula biliar distendida, verdadero signo de Curvoissier-Terrier endoscópico, permite al endoscopista afirmar la obstrucción neoplásica de la vía biliar.

También pueden visualizarse en la superficie hepática o en el peritoneo las imágenes nodulares nacaradas, umbilicadas a veces, típicas de la siembra metastásica, pudiéndose realizar la biopsia dirigida de las mismas.

## CONCLUSIONES

La neoplasia pancreática continúa siendo de difícil diagnóstico en período útil; el cuadro clínico florido fácilmen-

te identificable, no ofrece ya posibilidades terapéuticas.

Ante la presencia de un paciente en la sexta década de la vida en quien se halla la asociación de dolor abdominal superior o dispepsia sin explicación visceral aparente, con una diabetes de reciente aparición o alteraciones psiquiátricas sin motivos desencadenantes claros, el médico debe pensar en la afección neoplásica del páncreas, recurriendo a los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad.

Una eritrosedimentación acelerada, o una elevación aislada de la fosfatasa alcalina acentuaran esta sospecha. No son de utilidad clara los demás medios de estudio biológico, incluyendo el de la secreción exócrina de la glándula, por lo menos en períodos tempranos.

Centramos nuestras esperanzas en el perfeccionamiento y difusión del uso de la arteriografía selectiva y la centellografía pancreática, los que aparecen en la actualidad como posibilidad real en el diagnóstico temprano.



# CANCER DE RECTO. (CORRELACION CLINICA ENDOSCOPICA Y RADIOLOGICA)

Dres. L. M. BARANDICA, HÉCTOR BOTTE, ALEJANDRO JMELNITZKY,

La gran mayoría de las casuísticas acerca de esta cada vez más frecuente e importante afección, son presentadas o publicadas por equipos quirúrgicos, por lo que creemos de importancia evaluar los resultados y conclusiones de la experiencia acumulada en los últimos años en la práctica hospitalaria en la sección Gastroenterología de la Cátedra de Medicina Interna D del profesor doctor Fidel Schaposnik, y en la práctica privada, por un equipo de clínicos. Creemos que dicha importancia se ve acrecentada: 1º por la frecuencia del diagnóstico tardío, en el que más de una vez influyen la falta de rigor y agresividad en su realización o bien la condescendencia del médico; 2º el evidente aumento de la frecuencia de la enfermedad: la American Cancer Society estima 39.000 muertes en 1962 y 76.000 afectados en 1965 por cáncer recto-colónico, de los cuales un elevado porcentaje pertenecen al cáncer de recto; 3º la relativa sencillez del diagnóstico, y las grandes posibilidades terapéuticas cuando éste es temprano.

## SINTOMATOLOGÍA:

La edad de aparición más frecuente es entre los 50 y los 70 años, aunque se han publicado observaciones en adolescentes (por ejemplo un caso de 16 años de Zavaleta y colaboradores). La mayoría de los pacientes consultan entre los 6 meses y el año de aparición de los primeros síntomas. El síntoma de consulta más frecuente es la proctorragia, en oportunidades copiosa, y en otras como pequeñas gotas de sangre manchando las heces, diagnosticadas muchas veces imprudentemente por el enfermo y algunas por el médico como hemorroides. Esto se agrava en muchos casos al observarse realmente las hemorroides a la inspección de la región anal, no siendo raro los casos de cáncer del recto intervenidos quirúrgicamente unos meses antes por sus hemorroides, las que enmascaran la verdadera trascendencia del cuadro, restando tiempo quizás precioso para una terapéutica eficaz. Muchas veces

al presentarse la proctorragia ya nos encontramos ante un cáncer avanzado.

Las alteraciones del tránsito intestinal, en forma de constipación o diarreas, son también frecuentes síntomas de consulta, y en ocasiones más precoces que la proctorragia. La diarrea adopta generalmente la forma de tipo bajo, con moco, pus y sangre, pujos y tenesmo. Estos últimos pueden presentarse también en forma aislada.

La obstrucción, más frecuente en las neoplasias de tipo infiltrativo estenosante es siempre un signo tardío; lo mismo sucede con los signos de repercusión general como astenia, anemia, adelgazamiento, etc.

CASUÍSTICAS Presentamos 15 casos recopilados en los últimos 3 años en la práctica hospitalaria y privada.

#### CASUÍSTICA:

•

#### INTERVALO HASTA LA CONSULTA: 20 días a 18 meses

PROCTORRAGIA .....	10 casos	75 %
DIARREA .....	8 casos	55 %
PUJOS Y TENESMO .....	8 casos	55 %
DIARREA Y CONSTIPACION ..	4 casos	35 %
DOLOR COLICO .....	4 casos	35 %
ADELGAZAMIENTO .....	12 casos	85 %
ANOREXIA .....	6 casos	40 %
ASTENIA .....	6 casos	40 %
ANEMIA .....	4 casos	35 %

ENDOSCOPIA: La rectosigmoidoscopia es el pilar fundamental en el diagnóstico del cáncer de recto. Es un procedimiento sencillo, rápido y poco molesto para el paciente, pero debe ser realizado por personal entrenado y con técnica e instrumental adecuados. La sistemática seguida por nosotros en el examen proctológico es la siguiente: 1º) inspección de la región anal; 2º) tacto rectal minucioso, ya que en un número apreciable de casos esta maniobra ya hace sospechar el diagnóstico; 3º) anoscopia, que puede ser obviada y realizarse al retirar el rectoscopio, lo que permite cuando se utiliza óptica de gran aumento visualizar mejor las lesiones; 4º) rectosigmoidoscopia y biopsias. Nunca realizamos los dos primeros pasos sin posterior rectosigmoidoscopia, para evitar falsas orientaciones en el diagnóstico. Ha-

mos hincapié en la técnica de tomas biópsicas, las que deben ser repetidas y en distintos puntos de la lesión. En nuestra experiencia, hemos comprobado la superioridad del rectoscopio de luz distal, con suficiente calibre y óptica de gran aumento que permite visualizar lesiones muy pequeñas. Utilizamos tubo de 30 centímetros, lo que nos permite explorar recto y gran parte de sigmoides, aunque no insistimos en transponer la unión rectosigmoidea ante grandes espasmos, estenosis, o ante la manifestación de dolor por parte del enfermo, ya que consideramos esa región fácilmente explorable por la radiografía con enema baritada, la que realizamos sistemáticamente en forma inmediata al examen endoscópico, lo que evita al paciente una nueva preparación, muchas veces más desagradable que el estudio mismo. Uti-

lizamos lo menos posible la insuflación; procedimiento molesto para el enfermo y no exento de riesgos. Hemos comprobado las ventajas de la aspiración de limpieza durante el examen, que hace a éste más rápido y permite un mejor campo visual.

Es necesario lograr que el estudio endoscópico se realice en forma rutinaria y sistemática en todo paciente con manifestaciones ano-rectales, alteraciones del tránsito intestinal, etc.

En ese sentido, es de gran valor mencionar la vasta experiencia realizada en Francia por el equipo de Albot y colaboradores en la investigación precoz del cáncer digestivo; estos autores, pese a reconocer la pobreza del cáncer de recto en sus comienzos en cuanto a sintomatología, relatan casos diagnosticados endoscópicamente con comprobación histopatológica hasta tres años antes de la invasión submucosa, en pacientes que se negaron repetidamente a la intervención quirúrgica. Sintetizaremos por su valor, la significación que estos autores dan a las alteraciones funcionales perilesionales de la mucosa en el diagnóstico temprano de la afección, en especial en las formas polipoides.

Estas alteraciones de la mucosa son bien circunscriptas, y están rodeadas de mucosa normal, sana, e indicarían la superficialidad del cáncer, desapareciendo con la invasión submucosa. Son más evidentes cuanto más pequeña es la lesión neoplásica propiamente dicha.

Se describen cinco aspectos fundamentales:

- I) edema perilesional, rosado, no friable, rodeando en forma circular o semicircular la lesión;
- II) “signo de atracción de los pliegues”, en el que se observan pliegues mucosos perilesionales

finos radiados, o en ocasiones anárquicos;

- III) “signo de hipervascularización en fondo de ojo”; se observa sólo en pólipos malignos sésiles de ínfimo tamaño, presentándose como un halo de capilares color rojo vinoso, muy congestivo y no friable;
- IV) la llamada “mucosa en piel de lija” con playas mucosas de superficie rugosa, granulosa, muy congestivas y sangrante en napa;
- V) “signo del pliegue marginal”, que presenta un pliegue mucoso redondeado y elevado, regular separado aproximadamente 1 cm de la lesión.

Estas alteraciones no se presentan en los procesos benignos, ni en los malignos avanzados.

Desgraciadamente, no hemos tenido oportunidad de observar este tipo de alteraciones, ya que todos nuestros casos se refieren a enfermos con cáncer avanzados.

En este sentido, las imágenes endoscópicas corresponden a las descritas clásicamente.

Las más frecuentes corresponden a las vegetantes, con la conocida imagen en “coliflor”, que en muchas oportunidades ocupan gran parte del campo visual, fácilmente sangrante al contacto con el rectoscopio, y en muchas ocasiones ulcerada, saniosa.

Damos importancia al llamado “pólipo centinela”, al que hemos hallado en algunas oportunidades a más de 15 centímetros de la neoplasia, corriéndose el riesgo de encandilarse por el hallazgo y dar por terminada la exploración, explicando así la sintomatología del paciente, causada en realidad por una afección más seria. En ocasiones puede tra-



tarse en realidad de un cáncer doble, como hemos hallado en una oportunidad (pólipo e imagen en "coliflor" malignos histológicamente).

Con mucha menor frecuencia hemos hallado la forma infiltrante, que se pre-

#### CASUÍSTICA:

DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO .	15 casos	100 %
DIAGNOSTICO DIGITAL .....	7 casos	47 %
BIOPSIA NEGATIVA .....	2 casos	13 % (*)
VEGETANTES .....	11 casos	
INFILTRANTES .....	4 casos	
POLIPO CENTINELA .....	3 casos	

(\*) Se confirmó el cáncer quirúrgicamente.

#### RADIOLOGIA:

La exactitud del examen radiológico por enema baritada disminuye en los extremos del colon en especial en el recto. El estudio de este segmento debe realizarse bajo control radioscópico, obteniendo placas seriadas en distintas posiciones: oblicuas, perfil y en ocasiones Trendelenburg con objeto de estudiar la unión rectosigmoidea, sumamente difícil de visualizar cuando existe redundancia de asas intestinales; utilizamos muchas veces en estos pasos la posición de Chassard-Lapind, con el enfermo sentado en anteflexión sobre la placa y el tubo de rayos encima. Agregamos la mucosografía con doble contraste de aire y bario según método de Fischer.

En las formas vegetantes o polipoideas hallamos defectos de repleción y distorsión de la imagen mucosa, que deben cumplir la condición de repetirse en las distintas posiciones. La presencia de restos de bario dentro del defecto de repleción, indica ulceración.

Es muy difícil la diferenciación radiológica entre tumores polipoideos benignos y malignos; generalmente las lesiones malignas son irregulares y mayo-

res de cinco centímetros, mientras las benignas son más pequeñas, regulares y lisas; van a favor de este último diagnóstico la presencia de un pedículo fino que asienta sobre una mucosa de apariencia y motilidad normal.

El carcinoma estenosante, en virola, da la conocida imagen en "corazón de manzana", en "hongo" o en "pinzas de cangrejo", con la consiguiente rigidez de las paredes rectales. La técnica de alto kilovoltaje de Gianturco y Miller, no resulta de utilidad para el estudio de pólipos rectales.

Debemos recalcar, que a pesar de seguir los requisitos técnicos estipulados, no debe ser motivo de tranquilidad para el médico una radiología negativa en pacientes con sintomatología anorectal. En la casuística de Zavaleta y colaboradores, sobre 216 cánceres de recto, en un 30 % no se halló radiológicamente la lesión pese a saber su ubicación precisa por estudio endoscópico previo.

Sin embargo la radiología seriada de colon en estos pacientes es indispensable, para descartar el cáncer doble, de relativa frecuencia para conocer la extensión de la lesión rectal.

## CASUÍSTICA:

NO SE REALIZO Rx .....	2 casos	
NO SE VISUALIZO LESION ....	4 casos	30 %
VEGETANTES .....	7 casos	
INFILTRANTE .....	2 casos	

## CONCLUSIONES:

- 1º) El cáncer de recto es una afección frecuentemente diagnosticada en nuestro medio en estado avanzado, muchas veces por errores o falta de agresividad en el diagnóstico.
- 2º) Dada la relativa sencillez del diagnóstico, el clínico y el médico general deben estar avisados, y recurrir al examen proctológico ante la menor sintomatología ano-rectal, ya que el diagnóstico temprano permite buenos resultados terapéuticos.
- 3º) El examen digital y la rectosigmoidoscopia son los pilares del diagnóstico, pero esta última debe ser realizada por personal entrenado, y con material y técnica adecuada. La radiología es útil como complemento, pero nunca debe ser utilizada en forma aislada.
- 4º) Creemos que la exploración endoscópica debe convertirse en rutinaria en los consultorios gastroenterológicos y proctológicos, recalcando la importancia de la búsqueda de alteraciones perilesionales de la mucosa, citados en los estudios de Albot y Col.
- 5º) Pensamos que la incorporación de la endofotografía seriada del recto será un aporte de gran importancia para el diagnóstico

temprano, a la vez que permitirá obtener documentación objetiva de las lesiones.

## BIBLIOGRAFIA

1. ZAVALETA, A., y otros, *Cáncer de recto*. Rev. Arg. de Cirugía, vol. 16: 517, 1969.
2. PARTURIER, A. A.; ABOT y otros, *A propos de quelques difficultés de diagnostic du cancer du rectum*. Arch. Franc. Malad. App. Digest., vol. 55: 83, 1966.
3. CHAMPEAU MET BRUCHON, P., *Cancer du rectum*. Arch. Franc. Malad. App. Digest., 93: 273, 1967.
4. PARTURIER; ALBOT; y MIANSAROW, H. *Aspectos endoscópicos perilesionales de las formas de comienzo del cáncer de recto*. La Prensa Médica Argentina, vol. 49: 2263, 1962. Ver: La Presse Medicale, 67: 1075, 1954; Arch. Malad. App. Digest., 48: 750, 1969.
5. SWINTON, N.; SELIM, S.; ROSENTHAL, D. *Cancer of the rectum and sigmoid*. The Surg. Clin. N. Am., 47: 657, 1967.
6. CHAMPEAU, *Cancer du rectum*. J. de Chir., 93: 273, 1967.
- 7) MORETON, R. D. *Double contrast examination of colon, with special emphasis on studies of the sigmoid*. Radiology, 60: 510, 1953.
8. HELWIG, E. B. *Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum*. Dis. Colon Rectum, 2: 5, 1959.
9. MAC SWAIN, B.; SADDLER, R. N.; and MAIN, F. B. *Carcinoma of colon, rectum and anus*. Ann. Surg., 155: 782, 1962.
10. GIANTURCO, C.; & MILLER, G. A. *Routine search for colonic polyps by high voltage radiography*. Radiology, 60: 496, 1953.



# MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

## CONSIDERACIONES ETIOLOGICAS Y DE LABORATORIO

Prof. Dr. LUIS J. BERGNA

Actualmente existe criterio formado para considerar a la *mononucleosis infecciosa* como una "enfermedad infecciosa aguda, probablemente de etiología viral, de aparición esporádica en adolescentes y adultos jóvenes, de curso generalmente benigno (autodelimitado), con un peculiar cuadro hematológico y serológico y manifestaciones clínicas estereotipadas". Poco queda, por tanto, de la "fiebre glandular" descrita por Pfeiffer en 1889 y caracterizada por ser una enfermedad febril aguda, benigna, contagiosa y epidémica, que atacaba preferentemente a los niños, con adenopatías, pero poca faringitis y linfocitosis inconstante, con frecuente hepatoesplenomegalia y dolores abdominales. Pero, como el mismo Pfeiffer señaló, bajo la designación de fiebre glandular se podían diagnosticar diversos procesos, ya que no se trataría de una entidad nosológica única; y, efectivamente, no habiendo un criterio diagnóstico distintivo, se incluyó bajo esa denominación a un farrago de infecciones virales y bacterianas. Dos designaciones merecen ser co-

mentadas por la confusión que han ocasionado: en primer lugar, la introducción por Comby en Francia (1894) del término "fiebre ganglionar" para describir cualquier adenopatía secundaria a una infección local; y, en segundo lugar, la denominación empleada por Schultz en Alemania (1922) de "angina monocítica" dando lugar al equívoco de creer que es una característica de la mononucleosis infecciosa la presencia de monocitosis, cuando los elementos monocleares peculiares de esta enfermedad son elementos linfocitos.

Si bien el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa (MI) no ha sido aun definitivamente identificado, recientes estudios indican que un miembro del grupo de virus del herpes, el *virus de Epstein-Barr*, está firmemente asociado con la etiología de la MI. La asociación entre anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y MI fue primero reconocida por Henle, Henle & Diehl (1968) quienes observaron la aparición de tales anticuerpos en una paciente que padeció de MI. Este hallazgo pro-

movió un estudio en gran escala, el cual ratificó la presunción etiológica. Así, Niederman et al. (1968) constataron la presencia de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en un grupo de estudiantes que padecieron MI: los anticuerpos heterófilos característicos de la MI y los anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr aparecieron sincrónicamente; es de hacer notar que los anticuerpos heterófilos en la MI desaparecen habitualmente a los seis meses aproximadamente, mientras los anticuerpos virales persisten en forma prácticamente indefinida, si bien a un título bajo. Además, pudo comprobarse susceptibilidad a padecer de MI en aquellos que no tenían anticuerpos de Epstein-Barr e inversamente una protección a contraer la enfermedad en los que los tenían. Finalmente, Grace administró un preparado purificado de virus de Epstein-Barr a un paciente con leucemia aguda cuyo suero carecía de los anticuerpos virales pertinentes y observó, al cabo de siete semanas, la aparición de una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa, asociada al desarrollo de anticuerpos heterófilos y contra el virus de Epstein-Barr (Evans et al., 1969).

Se ha estimado que la incidencia anual de la MI es de aproximadamente 4 en 10.000 en la población general, con un incremento estacional en la primavera y comienzos del verano, siendo menos común en el invierno (Pollock, 1969). El 80 % aproximadamente de las personas afectadas tienen entre 15 y 30 años de edad (Niederman, 1956), estimándose que la mayor frecuencia de la enfermedad en personas jóvenes se debería, no a una mayor susceptibilidad, sino que probablemente resultaría de un mayor riesgo por exposición al agente causal. Es una enfermedad poco contagiosa, siendo excepcionales los brotes epidémicos; la transmisión se hace en

forma directa, siendo la saliva el vehículo portador del agente causal. Observaciones bien controladas permiten asegurar que el período de incubación de la MI sería de 40 a 50 días (Hoagland, 1967). Las formas subclínicas de la enfermedad serían muy raras, si es que realmente existen, considerándose como muy posible que la enfermedad sea usualmente transmitida por portadores sanos, si bien la identificación de tales individuos es imposible en la actualidad.

Hasta que el papel etiológico del virus de Epstein-Barr (o de algún otro agente) sea definitivamente establecido en la MI, el *criterio de diagnóstico mínimo* debe apoyarse en la *triada clínica* (faringoamigdalitis febril como adenopatías), *serológica* (anticuerpos heterófilos del sistema Paul-Bunnett) y *hematológica* (linfocitosis atípica definitiva). Cuando se aplicó este criterio de diagnóstico mínimo pudo constatarse que sólo uno de cada tres pacientes aceptados con diagnóstico presuntivo de MI, era un caso válido (Penman, 1966). Del mismo modo, pudo comprobarse que no existe un cuadro clínico proteiforme como habitualmente se ha admitido, sino que por el contrario, la *sintomatología es uniforme y monótona* en la inmensa mayoría de los pacientes cuando se utiliza un criterio de diagnóstico estricto desde el punto de vista serológico y hematológico.

Las manifestaciones clínicas de la MI, con su frecuencia, se detallan a continuación: malestar y decaimiento (100%), adenopatías (100%), fiebre (95%), faringoamigdalitis (80%), esplenomegalia (50-60%), edema de párpados (40%), enantema (petequiral) palatino (30%), hepatomegalia (20%), ictericia (5-10%) y exantema (3-5%). Un gran número de otros síntomas y signos han sido asociados a la MI, pero ninguno de ellos tiene real importancia

en su caracterización clínica. La incidencia de exantema en la MI es tan baja que su presencia habla más en contra que en favor de un diagnóstico positivo; además debe recordarse que es precoz (aparece en la primera semana de la enfermedad), de poca intensidad y fugaz (uno a dos días de duración). La ictericia en la MI es habitualmente sólo un transitorio tinte icterico de las escleróticas y mucosas; aparece, por lo general, en la segunda semana, durando unos pocos días; cuando la ictericia es intensa (bilirrubinemia de más de 6 mg %) se debe dudar del diagnóstico de MI. Sin embargo, debe señalarse que el 85-100 % de los enfermos presentan hepatitis anictérica revelable por la punción biopsica del hígado y/o las pruebas enzimáticas hepáticas (dehidrogenasa isocítrica, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica, transaminasa glutámico-pirúvica y transaminasa glutámico-oxalacética). La repugnancia al cigarrillo (e incluso un estado nauseoso) se ha señalado como un síntoma precoz en la MI (Finch, 1969).

De acuerdo a la predominancia de los signos y síntomas se distinguen tres formas clínicas: la forma *faríngea* (la más frecuente, pues constituye el 80 % de los casos), la forma *febril* o *tifoidea* (12%) y la forma *ictérica* (8%) (Hoagland, 1960). Se ha descrito una forma de MI crónica, pero parece muy improbable que tal entidad clínica exista. El curso clínico de la enfermedad evoluciona en tres estadios: un primer período prodrómico, caracterizado por manifestaciones no específicas, similares a la de otras infecciones, durante el cual el diagnóstico puede tornarse dificultoso ya que el agrandamiento de los ganglios, el cuadro hematológico y las alteraciones serológicas pueden no aparecer hasta el fin de la primera semana de la enfermedad; un segundo período de estado, de una o tres semanas de duración,

en el cual se observa el cuadro completo de la enfermedad; y un tercer período de convalecencia. Las recaídas y las recidivas son excepcionales en la MI, pero en cambio no son infrecuentes las infecciones secundarias faríngeas.

El diagnóstico diferencial no crea dificultades cuando los elementos básicos de la enfermedad están presentes: faringitis febril con adenopatías (y, a menudo, esplenomegalia), linfocitosis atípica y título elevado de anticuerpos heterófilos. No obstante, se pueden presentar problemas diagnósticos: al comienzo de la enfermedad, cuando presenta una forma de leve intensidad, si faltan o se exageran alguno de los síntomas o signos principales de la enfermedad, cuando alguna complicación grave domina el cuadro clínico o en la imposibilidad de realizar las pruebas serológicas o estudios hematológicos confirmatorios.

El diagnóstico diferencial podrá plantearse desde el punto de vista clínico con una serie de enfermedades que a continuación se enumeran (pero se tendrá presente que las dificultades diagnósticas son generalmente rápidamente superadas efectuando las pruebas de laboratorio pertinentes): faringitis bacteriana, faringitis viral, influenza, infecciones por adenovirus, difteria, rubeola y otras enfermedades virales exantemáticas, rickettsiosis, fiebre urliana, coqueluche, linfocitosis infecciosa, tuberculosis, sífilis, brucelosis, difteria, rubeola y otras enfermedades toxoplasmosis, listeriosis, infección por virus citomegálico, síndrome pos-transfusional, hepatitis viral, reacciones por hipersensibilidad a drogas, enfermedad sérica, linfomas y leucosis.

Existe la impresión errónea de que las *complicaciones* son frecuentes en la MI, cuando en realidad se presentan en forma excepcional. El equívoco ha sur-

gido por la frecuente publicación de los casos complicados que ha dado esa falsa impresión. Entre las complicaciones neurológicas merecen mencionarse por su frecuencia la encefalitis, la meningoencefalitis, la polirradiculoneuritis (síndrome de Guillain-Barré) y las neuritis. Las complicaciones hematológicas de mayor frecuencia son la púrpura trombocitopénica y la anemia hemolítica adquirida. Otras complicaciones que deben tenerse presente son la obstrucción de las vías aéreas superiores, la miocarditis y la ruptura del bazo.

Las manifestaciones hematológicas constituyen un hecho relevante de la enfermedad: se observa una *linfocitosis* de más del 50% (más de 4500 linfocitos por microlitro) y la presencia de *linfocitos atípicos*, que deben hallarse en un porcentaje de más del 20%. Ambos hechos, la linfocitosis y la linfocitosis atípica deben perdurar al menos durante 10 días; este último requisito permite eliminar algunas enfermedades virales que cursan con linfocitosis transitoria y *linfocito atípico* es un leucocito mononuclear atípico (Bender, 1958). El nuclear no maligno que probablemente se forma como una respuesta celular no específica frente a un estímulo posiblemente antigénico (infeccioso o no). El término "virocito" propuesto por Litwins y Leibowitz (1951) no es satisfactorio porque también se lo encuentra en muchas condiciones no virales asociadas con linfocitosis atípica. El linfocito atípico es un elemento normal de la sangre periférica humana, constituyendo el 4-11% de las células mononucleares. Existe, por tanto, una linfocitosis atípica normal cuando el número de linfocitos atípicos no excede el 11% de las células mononucleares; una *linfocitosis atípica probable* cuando el porcentaje de linfocitos atípicos varía entre el 12 y el 19%; y una *lin-*

*focitosis atípica definitiva* cuando el número de linfocitos atípicos excede el 20% (Wood y Frenkel, 1967). Entre las causas de linfocitosis atípica con más del 20% de linfocitos atípicos deben mencionarse: mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, síndrome pos-transfusional, infección por virus citomegálico e hipersensibilidad a drogas (ácido para-amino salicílico, mefentoína y fenitoína). Entre las causas de linfocitosis atípica con menos del 20% de linfocitos atípicos deben citarse: toxoplasmosis adquirida, neumonía atípica, rubeola, influenza, brucelosis, tuberculosis, leucosis, linfomas, radiaciones, alergia, sífilis, enfermedad de Letterer-Siffle, dermatitis herpetiforme grave, varicela, esquizofrenia, lactantes, roseola infantum (exantema súbito), etc.

En la MI la linfocitosis característica aparece sobre todo al cuarto o quinto día de la enfermedad y dura de dos a ocho semanas; el número total de leucocitos suele hallarse entre 10.000 y 20.000 por microlitro en alguna etapa de la enfermedad, pero puede ser normal o mucho más elevado. Según Hoagland (1967) una leucopenia inicial es un hecho sumamente infrecuente en casos propiamente documentales.

El estudio de la médula ósea por aspiración en la MI tiene valor para excluir una infiltración maligna en los casos en que el diagnóstico fuera incierto. En el 50% de los pacientes con MI se encuentra un granuloma de células epitelioideas cuando se estudia la médula ósea con el método histológico.

De las alteraciones serológicas que se observan en la MI, las de mayor interés diagnóstico son: 1º la presencia de *anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr*; y 2º la aparición de *anticuerpos heterófilos* (es decir, anticuerpos que reaccionan con determinantes antigéni-

cos que se encuentran en fuentes distintas a la que le dieron origen). El anticuerpo más comúnmente usado en el diagnóstico de la MI es una globulina (IgM) que aglutina a los hematíes de carnero. Su simple titulación es la base de la *prueba de aglutinación preventiva* (o *prueba de Paul-Bunnell*). Sin embargo, la prueba de aglutinación presuntiva, aun propiamente realizada (incubación a temperatura ambiente durante dos horas), se ha demostrado inespecífica, ya que se la puede encontrar positiva en otras condiciones, tales como: enfermedad sérica, leucemias, inyección de extracto hepático o de sustancia específica de grupo A, sarcoma, hepatitis infecciosa, tuberculosis, enfermedad de Hodgkin, infecciones estafilocócicas, anemia aplásica, policitemia, agranulocitosis, trombocitopenia esplénica, tirotoxicosis y nefritis crónica (Davidsohn y Lee, 1969). Contrariamente a lo inicialmente presumido, los anticuerpos heterófilos de la MI no pertenecen al sistema Forssman. Davidsohn observó que los anticuerpos heterófilos del sistema Paul-Bunnell podían caracterizarse mediante la absorción con extractos de riñón de cobayo y hematíes de vaca, ya que son absorbidos por éstos y no por aquéllos, mientras sucede exactamente lo opuesto con los anticuerpos heterófilos del suero normal humano; por su parte, los anticuerpos heterófilos presentes en la enfermedad sérica son absorbidos tanto por el riñón de cobayo como por los hematíes de vaca. La titulación de los anticuerpos heterófilos previa absorción con los antígenos antes señalados constituye la *prueba de aglutinación diferencial* (o *prueba de Paul - Bunnell - Davidsohn*) y es altamente específica para la MI.

En las personas normales es excepcional hallar una prueba de aglutinación presuntiva positiva a la dilución de

de 1/28. Por tanto, una prueba de Paul-Bunnell con título de 1/112 ( y aun 1/56 o más, conjuntamente con un cuadro hematológico característico y manifestaciones clínicas típicas, constituyen una fuerte indicación de MI. No obstante, es aconsejable efectuar la prueba de absorción diferencial en todos los casos y es particularmente necesaria frente a manifestaciones atípicas (clínicas y/o hematológicas) y a títulos de aglutinación persistentemente bajos. En la prueba diferencial de Paul-Bunnell-Davidsohn el suero de los pacientes con MI absorbido con extracto de riñón de cobayo cae, en su título, de 0 a 3 tubos, pero *no más*; posteriores absorciones con riñón de cobayo no modifican significativamente el título del anticuerpo. Por su parte, la absorción con extracto de hematíes de vaca condiciona en el suero de pacientes con MI una disminución del título de aglutinación de 4 o *más tubos*; para remover completamente las aglutininas es suficiente una sola absorción en el 85 % de los sueros, dos absorciones en el 12,5 % y tres absorciones en el 1,5 %. Por tanto, frente a una prueba de Paul-Bunnell-Davidsohn en que se observe una remoción de los anticuerpos heterófilos por los hematíes de vaca y prácticamente ninguna absorción con el extracto de riñón de cobayo, se puede afirmar el diagnóstico de MI aguda. No hay evidencia que una prueba diferencial positiva pueda duplicarse con otra enfermedad que se acompañe de las manifestaciones clínicas y hematológicas de la MI (Davidsohn y Lee, 1964). Como Bender (1958) lo señala, una prueba de aglutinación diferencial positiva puede hallarse en el caso (rarísimo por cierto) de una reacción anamnésica no específica de anticuerpos heterófilos, es decir, el resurgimiento de los anticuerpos acompañando a una enfermedad distin-



ta, en pacientes que han sufrido MI; o bien ante la persistencia de anticuerpos heterófilos de un ataque anterior, posiblemente no diagnosticado, de MI; de todos modos, en ambos casos se da el caso "paradojal" de que las alteraciones serológicas no se acompañan de los signos clínicos y hematológicos característicos de la MI.

Los anticuerpos heterófilos aparecen usualmente en los primeros días de la enfermedad, alcanzando títulos significativos al fin de la primera semana en la mitad de los casos y virtualmente en todos los pacientes en la segunda a tercera semana, coincidiendo este momento del proceso con los títulos máximos; éstos no guardan relación alguna con la gravedad clínica de la enfermedad: el título de los anticuerpos declina gradualmente y habitualmente desaparecen entre la octava y duodécima el comienzo de la enfermedad, si bien pueden perdurar durante cuatro a seis meses y aun raramente, persistir durante un año o más.

Otra prueba de alto valor en el diagnóstico de la MI consiste en la *investigación de hemolisinas contra los hematíes de vaca*, que deben encontrarse en un título de 1/40 o más, por su gran especificidad y sensibilidad. Igual valor debe concedérsele a la *prueba de Wöllner II* que estriba en la titulación de los anticuerpos heterófilos, previa absorción del suero en estudio con hematíes de carnero papainizados, frente a hematíes de carnero sin tratar y tratados con papaína: el título con hematíes de carnero sin tratar con papaína es por lo menos cuatro veces mayor que con hematíes papainizados y este resultado sólo es visto en pacientes con MI (Davidsohn y Lee, 1964). Finalmente, la *prueba diferencial rápida con hematíes de caballo* ("spot test") de reciente introducción, es de

técnica sencilla, altamente específica y sensible, y rápida de realizar (Lee, Davidsohn y Panczyszyn, 1968).

Existen pacientes que presentan un cuadro similar a la MI desde el punto de vista clínico y hematológico, pero en los cuales la prueba de aglutinación heterófila es negativa. Esta *enfermedad seronegativa* es más común en la niñez, con período de incubación más corto (4-10 días), sin aumento estacional en primavera y verano, de mayor contagiosidad y menor gravedad clínica, con desaparición rápida de los signos hematológicos y mayor frecuencia de exantemas cutáneos. Indudablemente, la inmensa mayoría de estos enfermos no padecen de MI, sino de otros procesos tales como toxoplasmosis, infección citomegálica, reacciones a drogas, infecciones virales, etc. No obstante, una rarísima proporción de pacientes desarrolla anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y serían, por tanto, casos de MI verdadera. Se especula que las diferencias clínicas, epidemiológicas y hematológicas se deberían a que se trata de cepas diferentes del virus de Epstein-Barr y debe agregarse que el papel etiológico directo del virus de Epstein-Barr en la MI no ha sido definitivamente comprobado (Penman, 1969).

*Conclusión:* En el diagnóstico de la MI debe seguirse un criterio estricto hematológico (linfocitosis atípica definitiva) y serológico (prueba de aglutinación diferencial de Paul-Bunnell-Davidsohn, o similares, positiva). Bajo estas condiciones el cuadro clínico no es prototípico, las complicaciones infrecuentes y los casos seronegativos excepcionales.

#### REFERENCIAS

1. BENDER, CH. E.: *Interpretation of hematologic and serologic findings in the*

- diagnosis of infectious mononucleosis.* Ann. Int. Med., 49:852, 1958.
2. CARTER, R. L. and PENMAN, H. G.: *Infectious Mononucleosis.* Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications, 1969.
  3. COMBY, J.: *La fièvre ganglionnaire.* Méd. Infant., 1:3, 1894.
  4. DAVIDSOHN, I. and LEE, C. L.: *Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. A comparative study of five tests.* Am. J. clin. Path., 45:115, 1964.
  5. DAVIDSOHN, I. and LEE, C. L.: *The clinical serology of infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H.G. (ver 2). pág. 177.
  6. EVANS, A. S., NIEDERMAN, J. C. and MCCOLLUM, R. W.: *Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with EBvirus.* New England J. of Medicine, 279:1121, 1968 y 280:112, 1969.
  7. FINCH, S. C.: *Clinical symptoms and signs of infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H. G. (ver 2), pág. 19.
  8. HENLE, G., HENLE, W. and DIEHL, V.: *Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis.* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 59:94, 1968.
  9. HOAGLAND, R. J.: *The clinical manifestations of infectious mononucleosis. A report of two hundred cases.* Am. J. Med. Sci., 240:21, 1960.
  10. HOAGLAND, R. J.: *Infectious mononucleosis.* New York and London, Grune & Stratton, 1967.
  11. LEE, C. L., DAVIDSOHN, I. and PANCZYSZYN, O.: *Horse agglutinins in infectious mononucleosis. II The spot test.* Am. J. clin. Path., 49:12, 1968.
  12. LITWINS, J. and LEIBOWITZ, S.: *Abnormal lymphocytes ("virocytes") in virus diseases other than infectious mononucleosis.* Acta Haemat., 5:223, 1951.
  13. NIEDERMAN, J. C., MCCOLLUM, R. W., HENLE, G. and HENLE, W.: *Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB virus antibodies.* J. Am. med. Ass., 203:205, 1968.
  15. PAUL, J. R. and BUNNELL, W. W.: *The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis.* Am. J. med. Sci., 183:90, 1932.
  16. PENMAN, H. G.: *The problem of seronegative infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H. G. (ver 2), pág. 201.
  17. PFEIFFER, E.: *Driüsenfieber.* Jb. Kinderheilk. phys. Erzieh., 29:257, 1889.
  18. POLLOCK, T. M.: *Epidemiology of infectious mononucleosis.* In: Carter, R. L. and Penman, H. G. (ver 2), pág. 63.
  19. WOOD, T. A. and FRENKEL, E. P.: *The atypical lymphocyte.* Am. J. Med., 42: 923, 1967.

# CORRELACION ENTRE PROTEINURIA CUALITATIVA Y LA HISTOPATOLOGIA RENAL EN DIVERSAS NEFROPATIAS

Profs. Dres. HÉCTOR CARRI, RUBÉN LAGUENS; Dres. SUSANA BRUSEGHINI, DORA B. ARROYO, CARLOS GALLO, JORGE MORDUJOVICH

Desde que se diferenciaron las distintas fracciones de las proteínas urinarias, las proteinurias se clasificaron en cuatro grupos, de acuerdo al menor o mayor contenido en proteínas de elevado peso molecular (7, 11, 12); a saber: 1) Proteinurias Fisiológicas, 2) Proteinurias selectivas, 3) Proteinurias no selectivas y 4) Proteinurias tubulares. Así mismo se trató de hallar en las proteinurias de filtración (Selectivas y no Selectivas) una relación entre el clearance de las mismas (1, 3, 4, 5, 10) o índice de filtración y el grado de lesión glomerular, el pronóstico de la nefropatía y la respuesta al tratamiento (5, 8, 9, 13).

Nosotros hemos tratado de buscar una correlación entre la variedad de la proteinuria desde el punto de vista cua-

litativo y las lesiones histológicas, por haber hallado en algunos casos individuales discordancias con la literatura consultada.

## *Material y método*

Se correlacionó la proteinuria cualitativa con la histopatología renal en 29 pacientes cuyas edades oscilaron entre los 13 y los 58 años, 12 del sexo masculino y 17 del sexo femenino, afectados de diversas nefropatías. Dicha correlación se efectuó en 37 oportunidades ya que a algunos de los pacientes les fue repetido el estudio histológico y de la proteinuria.

La casuística está descripta en el cuadro 1.

<i>Nefropatía</i>	<i>Nº de casos</i>
Glomerulonefritis crónica	5 pacientes
Glomerulonefritis aguda en regresión	2 pacientes
Nefropatía del embarazo	5 pacientes
Síndrome nefrótico primario	15 pacientes
Nefropatía lúpica	2 pacientes

Para este estudio se tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

- 1) Histopatológico por microscopía de luz.
- 2) Fraccionamiento de las proteínas

urinarias por electroforesis en cellogel o por inmunolectroforesis.

Las lesiones glomerulares se dividieron de la siguiente manera: (Cuadro 2).

<i>Tipos de lesión</i>	<i>Nº de casos</i>
Mínimas o normales	5
Membranosas	16
Proliferativas	11
Lobulillares	5

Además de esta subdivisión, en cuanto al tipo general de lesión hallada, el estudio histológico de los glomérulos se refirió a los siguientes puntos:

- a) Permeabilidad capilar glomerular.
- b) Engrosamiento de la membrana basal glomerular.
- c) Proliferación mesangial.
- d) Arteriosclerosis.

La clasificación de las proteinurias se llevó a cabo de acuerdo a los siguientes criterios:

1) Fisiológica: con líneas de albúmina y trazas indiferenciadas de globulinas.

2. A) Selectiva propiamente dicha: albúmina, vestigios de alfa globulina, discreta cantidad de siderofilina y trazas de Inmunoglobulina G (IgG).

B) Selectiva intermedia: albúmina, todas las líneas correspondientes a alfa

1 y alfa 2 globulinas, todas las líneas de beta globulinas e IgG.

3) No selectiva: con albúmina, alfa 1, alfa 2, incluso alfa 2 macroglobulina, beta globulina, IgG e IgA.

Es de hacer notar que no se hallaron en la casuística proteinurias tubulares.

De las 37 corridas, en 21 casos se realizó por inmunolectroforesis en agar y electroforesis en cellogel; en 8 casos el estudio sólo fue hecho por electroforesis en cellogel y en los 8 restantes únicamente por inmunolectroforesis en agar. El hecho de haber hallado una estricta superposición de los resultados obtenidos por ambos métodos nos permite ubicar a todos ellos dentro de las mismas consideraciones de diagnóstico cualitativo y de análisis estadístico, independientemente del método utilizado.

De acuerdo a la clasificación ya establecida las proteinurias se agruparon del siguiente modo (Cuadro 3).

<i>Tipo de proteína</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Nº de casos</i>
Fisiológica	1	1
Selectiva	7	7
Selectiva intermedia	10	10
No selectiva	12	19

Concomitantemente a la correlación proteinuria cualitativa-lesión histológica, se intentó hallar otras relaciones:

- a) entre la variedad de proteinuria y la cifra de proteinemia,
- b) entre la proteinuria cuali y cuantitativa,
- c) no se pudo efectuar una correlación entre la proteinuria y respuesta terapéutica y tiempo de evolución de las nefropatías debido a que algunos pacientes escaparon al control clínico posterior.

#### Resultados (Cuadro 4)

1. En las glomerulitis con lesiones mínimas se halló proteinuria fisiológica en caso uno que correspondía a la recaída de un síndrome nefrótico cortico-dependiente; una proteinuria selectiva en un caso de glomerulonefritis aguda en regresión; se hallaron proteinurias selectivas intermedias en dos síndromes nefróticos primarios y en una glomerulonefritis aguda en regresión.

2. En las glomerulitis membranosas las proteinurias selectivas y selectivas intermedias correspondían a pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente o nefropatías del embarazo; las no selectivas correspondían a síndromes nefróticos primarios resistentes a los corticoides y/o inmunodepresores.

Dentro de estos pacientes con glomerulitis membranosa se intentó correlacionar la variedad de proteinuria con el engrosamiento de la membrana basal glomerular, clasificado en cuatro grados. Se halló un grado de engrosamiento promedio, en las proteinurias selectivas, de  $3.6 \pm 1.4$  unidades arbitrarias, y para las selectivas y selectivas intermedias consideradas en conjunto, un promedio de  $2.6 \pm 1.0$ , diferencia que

analizada estadísticamente no fue significativa.

3. En los casos en que la histología mostraba lesiones proliferativas, las proteinurias selectivas coincidieron con: un caso de glomerulonefritis crónica; un síndrome nefrótico primario en remisión y un caso de nefropatía lúpica. Las proteinurias selectivas intermedias correspondían a tres casos de glomerulonefritis crónica, un caso de nefropatía del embarazo y dos casos de síndrome nefrótico primario.

Es de hacer notar que en este grupo histológico todas las proteinurias halladas fueron selectivas o selectivas intermedias.

4. En las glomerulitis lobulillares todas las proteinurias fueron no selectivas, coincidiendo con síndromes nefróticos primarios resistentes a la terapéutica corticoidea y/o inmunosupresora.

B) No se halló correlación entre la variedad de proteinuria y el tiempo de evolución de la nefropatía.

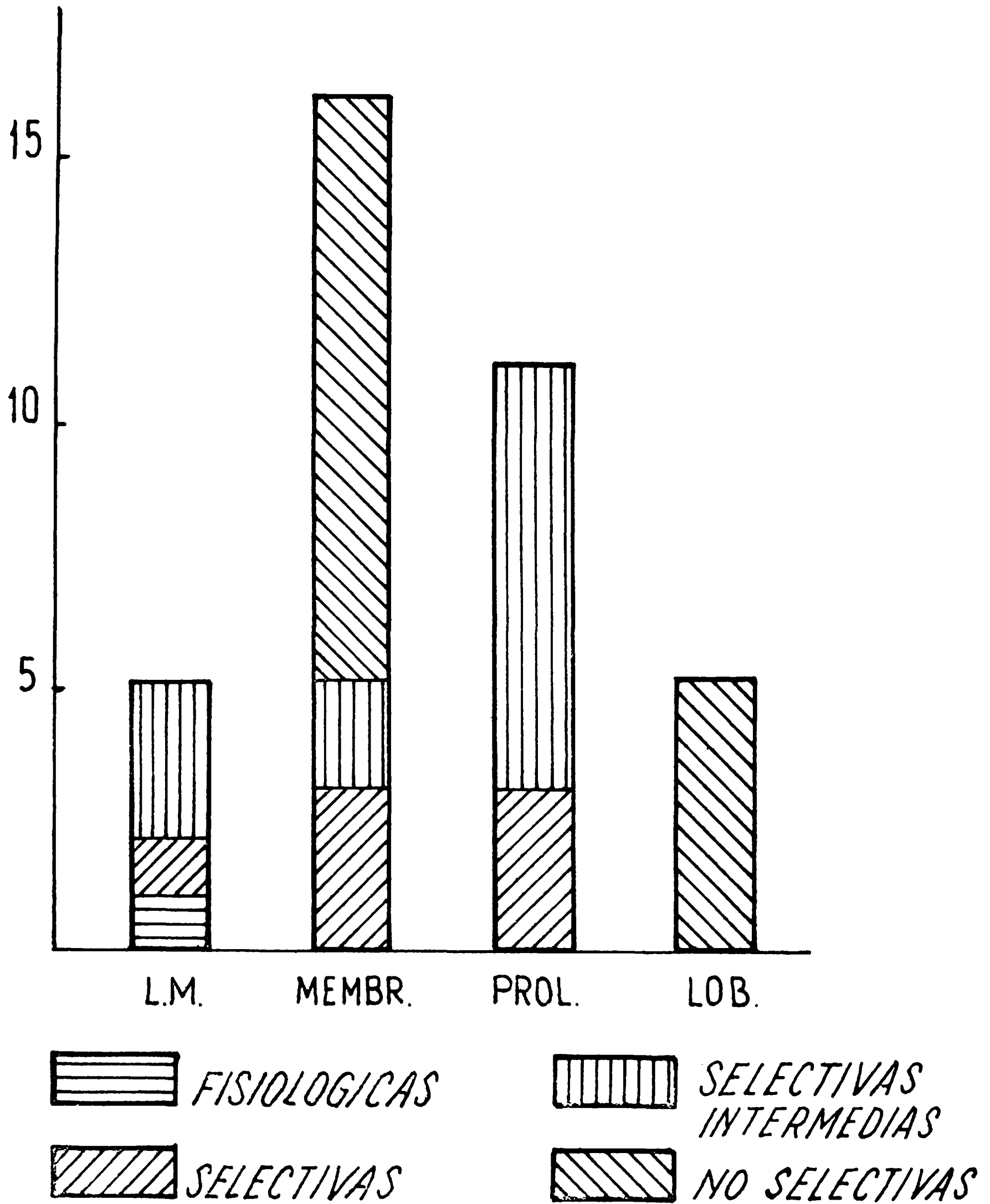
C) La correlación entre la proteinemia y el tipo de proteinuria arrojó los siguientes datos: (Cuadro 5)

El grupo de proteinurias no selectivas correspondió a pacientes cuyas proteinemias tenían un promedio de  $4.70 \pm 0.25$  gr %, mientras que el grupo de proteinurias selectivas y selectivas intermedias correspondió a pacientes cuyas proteinemias tenían un promedio de  $5.70 \pm 0.47$  gr %.

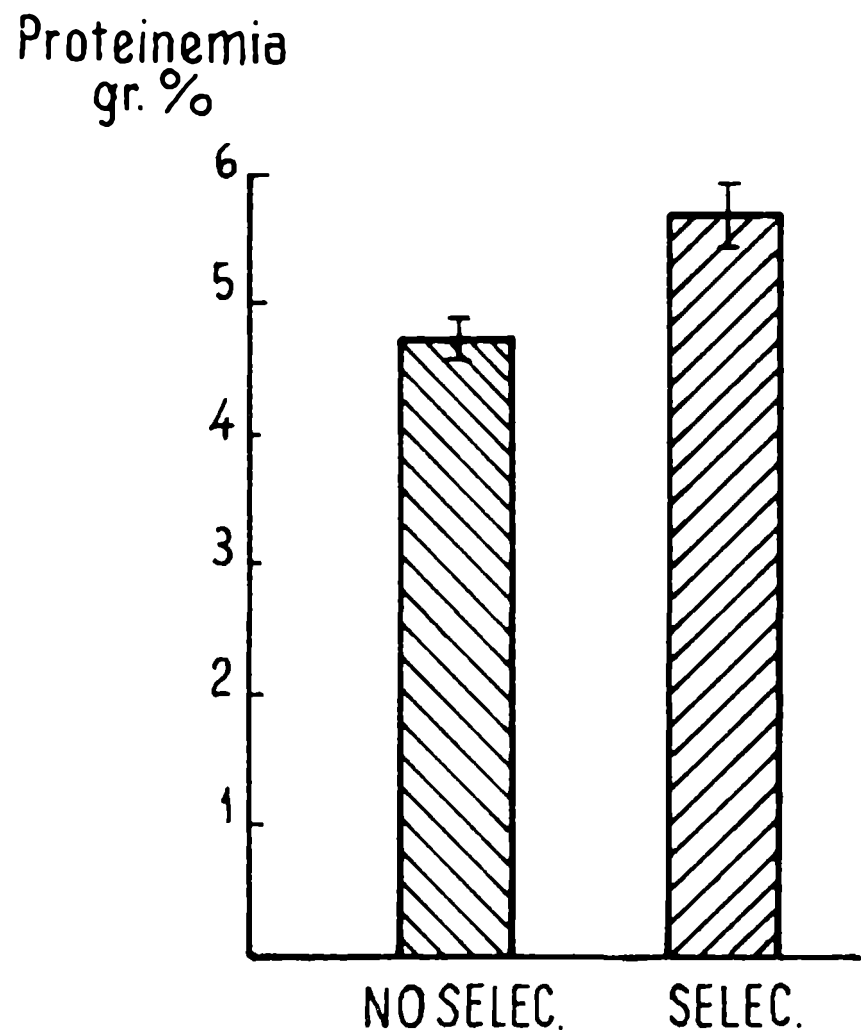
Analizando estos resultados estadísticamente se encuentra una diferencia significativa. La proteinemia es apreciablemente mayor en los pacientes con proteinuria selectiva o selectiva intermedia.

D) Tratando de correlacionar la magnitud de la proteinuria expresada en grs./24 hs. con la variedad de la mis-

CUADRO N°4



CUADRO N° 5



ma, de acuerdo a la clasificación establecida, se encontraron los siguientes valores:

Para las proteinurias no selectivas, la magnitud de la misma era de un promedio de  $4 \pm 1.9$  gr/24 hs. con un Error Standard de 0.4, y para las proteinurias selectivas y selectivas intermedias consideradas en conjunto se encontró un promedio de  $1 \pm 0.9$  gr/24 hrs. con un Error Standard de 0.22.

La diferencia es estadísticamente significativa, por lo que se concluye, a diferencia de lo hallado por JOACHIM y col. (8) y por CAMERÓN (4), de que las proteinurias no selectivas son de magnitud mayor que las selectivas y selectivas intermedias.

### Conclusiones

Del análisis de los resultados obtenidos se concluye que:

1º) En las glomerulitis con lesiones mínimas se confirman resultados de otros autores<sup>5</sup>, no encontrándose proteinurias no selectivas.

2º) En las glomerulitis proliferativas no se halló proteinuria no selectiva, a diferencia de TRAEGER y col. (12), CAMERÓN y col. (2,5) y de JOACHIM y col. (8), quienes mencionan el hallazgo de proteinurias no selectivas en las mismas.

3º) En las glomerulitis membranosas y lobulillares se hallaron la totalidad de proteinurias no selectivas. En todos los casos esta proteinuria coincidió con síndromes nefróticos resistentes al tratamiento con corticoides y/o inmunodepresores.

4º) Por lo expresado se concluye, de acuerdo a las opiniones de MILLER y col. (10) y CAMERÓN y col. (3,5), que el hallazgo de una proteinuria no selectiva no es, por sí sólo, expresión de un

tipo determinado de lesión histológica, pero si constituye un parámetro a tener en cuenta como índice de pronóstico (3,8,9).

Ello nos indica que esta determinación (proteinuria cualitativa) se agrega al estudio de las nefropatías glomerulares como un elemento que no sustituye a los criterios clínicos, funcionales, humorales, urinarios e histopatológicos, como lo expresáramos en una comunicación anterior (6).

Es necesaria una mayor experiencia en este tema para fijar criterios comparativos con la evolución de las nefropatías y la respuesta al tratamiento, que serán objeto de comunicaciones posteriores.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ADENIYI A., HENDRICKSE R. G. y HOUBA V., *Selectivity of proteinuria and response to prednisolone or immunosuppressive drugs in children with malarial nephrosis*. Lancet, 1:644, 1970.
2. CAMERÓN, J. S. y BLANDFORD G., *The simple assesment of selectivity in heavy proteinuria*. Lancet, 2:242, 1966.
3. CAMERÓN, J. S. y WHITE, H. R., *Selectivity of proteinuria in children with hte nephrotic syndrome*, Lancet, 1:463, 1965.
4. CAMERÓN, J. S., *Selectivity of proteinuria in the nephrotic syndrome*. Nephron, 4:56, 1967.
5. CAMERÓN, J. S., *Histology, protein clearances and response to treatment in the Nephrotic Syndrome*. Brit. Med. J., 4:352, 1968.
6. CARRI, H., BRUSEGHINI, S., FLORES, M. y NEUMANN, M., *Evolución de la proteinuria cualitativa en síndromes nefróticos tratados con Inmunosupresores*. (En prensa).
7. HAUBURGUER, J., RICHET, G., CROSNIER, J., FUNCK-BRENTANO, J., ANTOINE, B., DRUCHOT, H., MERY, J. P. y DE MONTERA, H., *Nephrologie*. Paris, Ed. Médicales Flammarion, 1966.
8. JOACHIMG, R., CAMERÓN, S., SCHWARTZ, M. y BECKER, E., *Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome*. J. of Clin. Invest., 43:2332, 1964.
9. MICHIELSEN, P. y LAMBERT, P. P., *Effets du traitement par les corticosteroides et l'Indomethacine sur la proteinurie*. Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 118:217, 1967.
10. MILLER, W. E., *Selectivity index as guide to treatment in heavy proteinuria*. Ann. Int. Med., 68:1182, 1968.
11. REVILLA, F. F., *Proteinuria and chronic renal disease*. Ann. Int. Med., 68:1183, 1968.
12. TRAEGER, J., MANUEL, Y., REVILLARD, J. y FRIES, D., *Valeur semeiologique de 'analyse electrophoretique des protéines urinaires*. Bull, Mem. Soc. Hop. de Paris, 118:203, 1967.
13. VERE, D. E. y WALDUCK, A., *The chemical estimation of renal selectivity permeability to proteins during steroid induces remission of the nephrotic syndrome*. Clin. Sci., 30:315, 1966.



# CORRELACION CLINICA E HISTOLOGICA EN LOS SINDROMES NEOFROTICOS PRIMARIOS

Profs. Dres. HÉCTOR CARRI, RUBÉN LAGUENS; Dres. D. ARROYO,  
M. H. FLORES, M. NEUMANN

Con el objeto de estudiar algunas manifestaciones clínicas, humorales y urinarios en el Síndrome Nefrótico Primario, comparativamente con el tipo de alteración histológica renal, hemos hecho una revisión de nuestra casuística sobre este tema.

## MATERIAL Y METODO:

Se estudiaron 23 pacientes con Síndrome Nefrótico completo, cuyas edades oscilaron entre 5 y 72 años; 13 del sexo femenino y 10 del sexo masculino.

En todos ellos se efectuó punción biopsia renal para microscopía óptica y en algunos electrónica, con o sin la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas

En todos los casos se analizó:

- 1) El tiempo de evolución previa.
- 2) La tensión arterial.
- 3) La proteinuria expresada en gramos/24 horas.

En 30 correlaciones:

- 4) Creatinina endógena verdadera.

- 5) Proteinemia total con fraccionamiento electroforético.

- 6) El débito urinario de elementos figurados (leucocitos y hematíes).

La correlación entre las lesiones histológicas y los parametros clínicos y humorales se efectuó treinta y dos veces en el número de pacientes citados.

El diagnóstico histológico de las 32 biopsias realizadas fue analizado de acuerdo a los siguientes parámetros:

- a) Permeabilidad capilar glomerular.
- b) Engrosamiento de la membrana basal glomerular.
- c) Proliferación celular hipertrofia y esclerosis del mesangio.
- d) Lesiones de arteriosclerosis.
- e) Nefrosis tubular.
- f) Reacción Intersticial.

Según los hallazgos obtenidos en los mismos, cada uno de ellos se dividió en grados de I, a IV, de acuerdo con la intensidad. De esta forma, se clasificaron las lesiones histológicas en 4 variedades:

CUADRO 1

<i>Tipos de lesión</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Nº de biopsias</i>
1) G.N. lesión mínima	5	6
2) G.N. membranosa	6	9
3) G.N. Lobulillar	5	9
4) G.N. Proliferativa	7	8

RESULTADOS

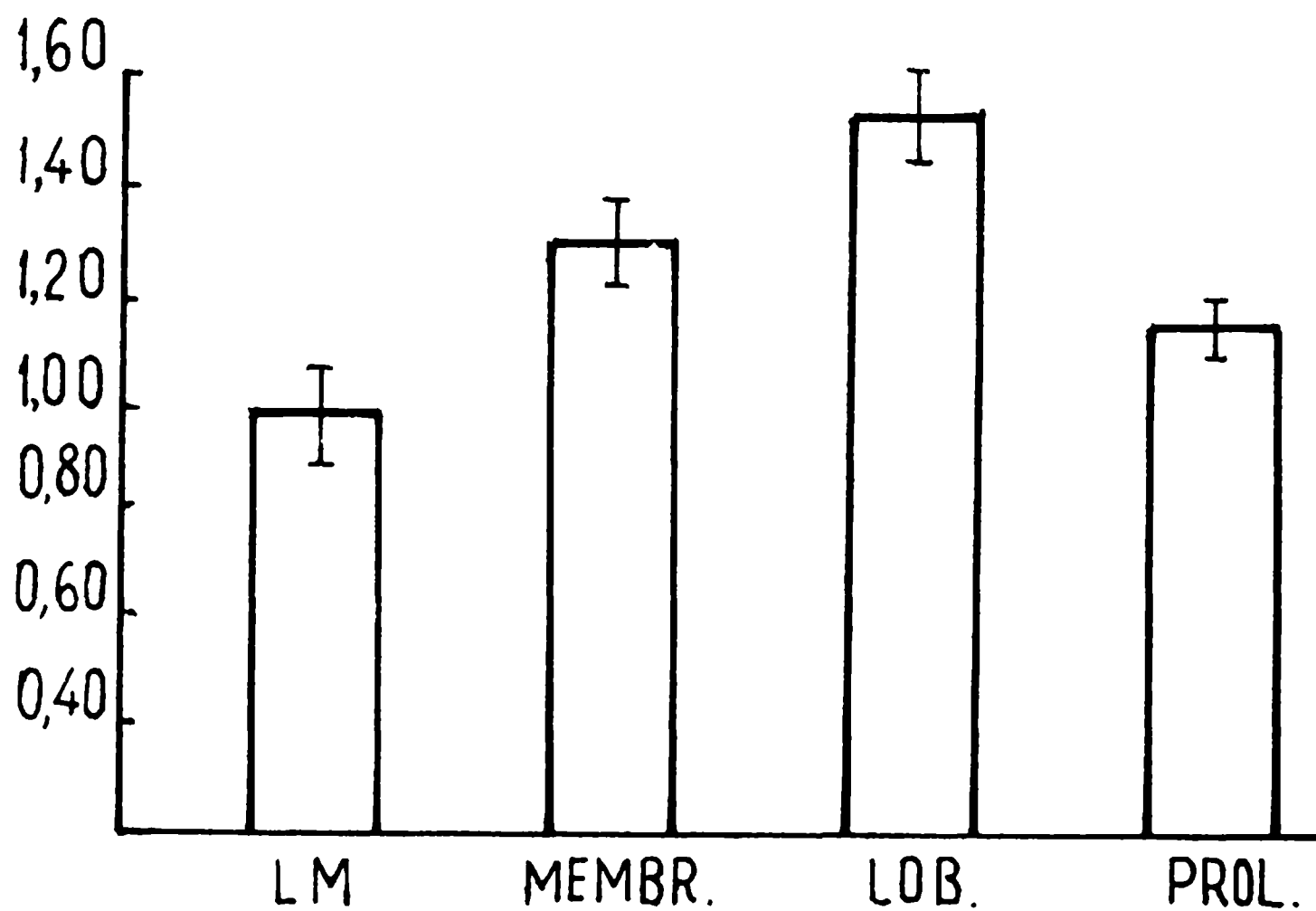
1. — *Del estudio histológico:* Se hallaron en 6 biopsias, lesiones mínimas; en 9 biopsias, glomerulitis membranosa; en otras 9, glomerulitis lobulillar y en las ocho restantes, glomerulitis proliferativa.

2. — *Tensión arterial:* En las formas con glomerulitis mínima y membranosa, se hallaron cifras de tensión arterial dentro de valores normales.

En los enfermos con glomerulitis lobulillar, se halló hipertensión en un solo caso.

CUADRO Nº 2

Creatinemia



En los enfermos con formas proliferativas, el 50% (4 casos), presentaban hipertensión arterial.

3. — *Función de filtración renal:* Hemos tomado en cuenta para ello las cifras de creatinina endógena verdadera (Método de Owen). (Cuadro N° 2).

En las formas mínimas (I) se halló un promedio de 0,96 mg % con un error standard de  $\pm 0,15$ .

En las formas membranosas (II), un valor promedio de 1,32 mg % con un error standard de  $\pm 0,13$ .

En las formas lobulillares (III) una cifra de 1,61 mg % con un error Standard de  $\pm 0,14$ .

En la forma proliferativa (IV) un valor promedio de 1,15 mg % con un error standard de  $\pm 0,073$ .

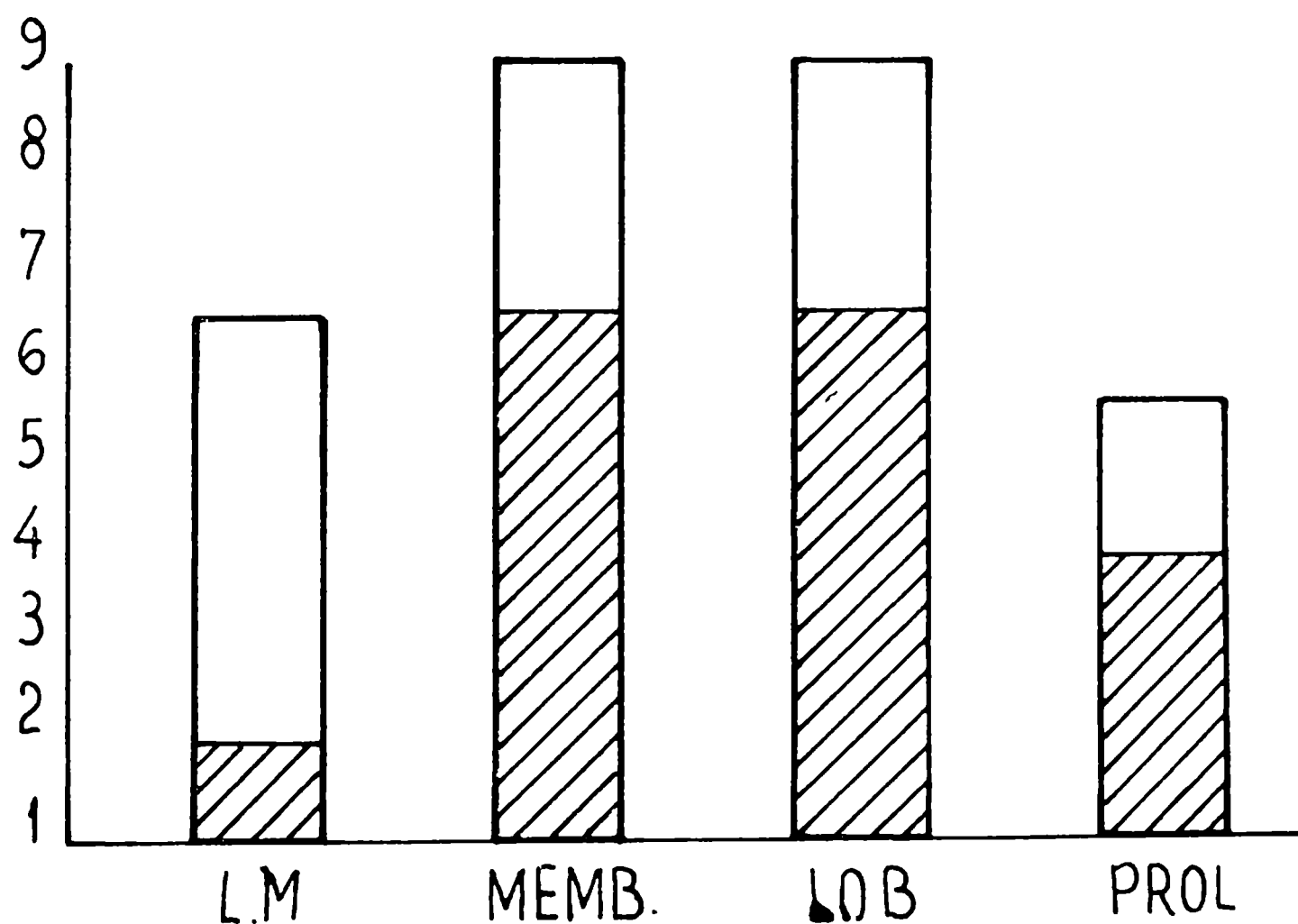
4. — *Microhematuria:* En la forma I se halló en un sólo caso aumento de hematíes, en tanto que en la forma II, III y IV la microhematuria estuvo presente en más del 50% de los casos.

5. — *Proteinemia total y fraccionamiento electroforético:* Se hallaron va-

CUADRO N° 3

## Microhematuria

Casos



lores de 4,4 gr %, 4,5 gr %, 4,7 gr % y 4,8 gr % respectivamente en los cuatro grupos.

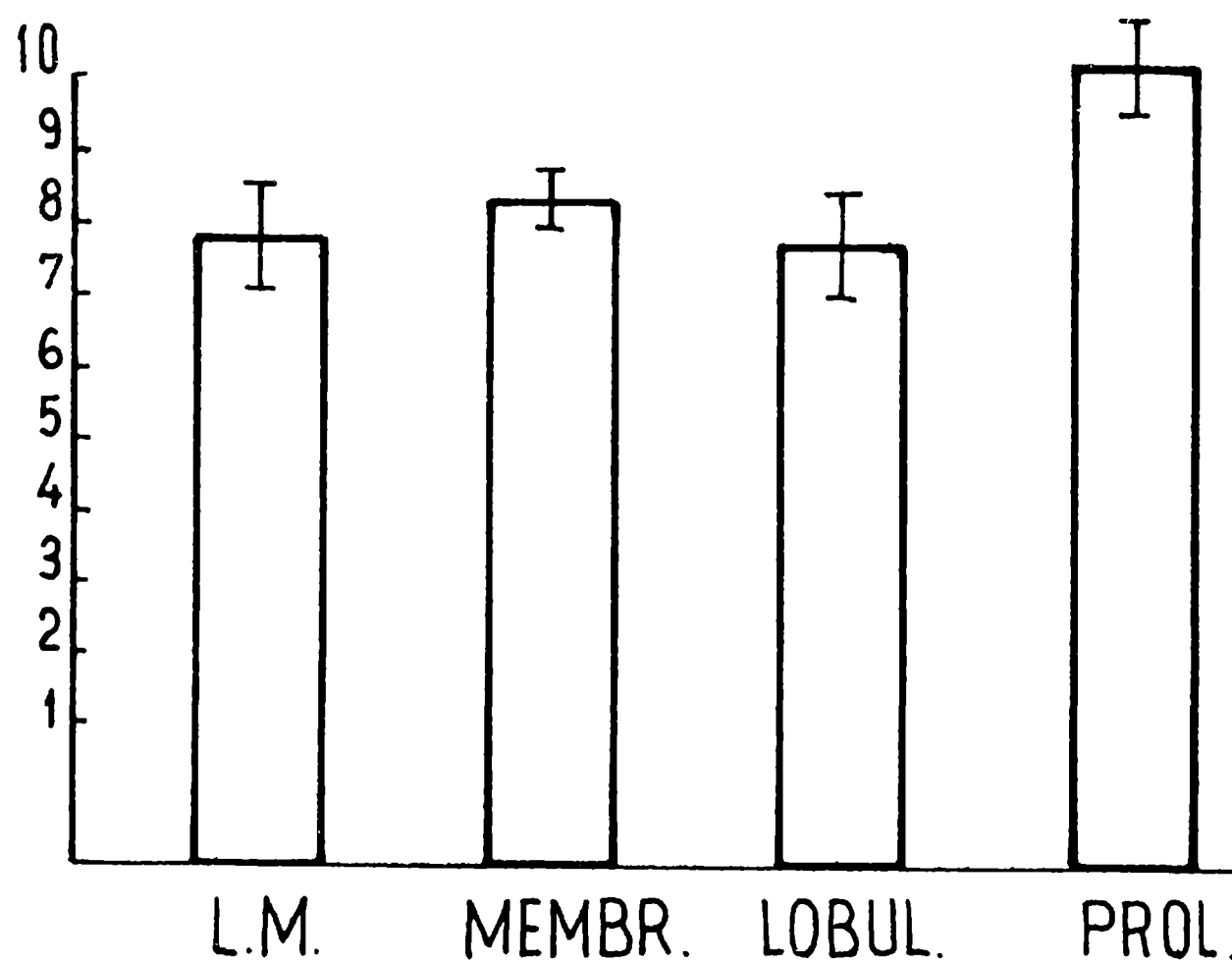
En la mayoría de los casos se halló un aumento de alfa 2 globulina, como es mencionado por otros autores por lo

que no se efectuó correlación con los tipos histológicos.

Con la gamma globulina se hizo correlación en valores absolutos (gr %) y relativos (%), hallándose los siguientes valores:

CUADRO N: 4

## Gamma Globulina(absoluta)



Formas mínimas: 0,74 gr %  $\pm$  0,07 con 16,2 %.

Formas membranosos: 0,78 gr %  $\pm$  0,02 con 17,5 %.

Formas lobulillares: 0,73)gr %  $\pm$  0,08 con 14,9 %.

Formas proliferativas: 0,94 gr %  $\pm$  0,04 con 19,9 %.

6. — *Proteinuria*: Se hallaron las siguientes cifras (en gr/24 h): 2,7; 2,8; 4,3; y 2,8 respectivamente con un error standard de + 1,9 para el primer grupo.

7. — *Tiempo de evolución previa:*  
Sobre la evolución previa aparente de la enfermedad no se pudo hacer ninguna correlación por presentar una marcada discordancia en los datos obtenidos.

#### CONCLUSIONES:

Del estudio realizado podemos concluir:

1. La evolución clínica aparente previa al estudio histopatológico, no ofrece cifras significativas para evaluación estadística.

2. Las formas proliferativas presentaron en un 50 % de los casos hipertensión parcial de la luz de los capilares por sus características histológicas (oclusión parcial de la luz de los capilares glomerulares).

3. Se destaca que, si bien la alteración de la función de filtración renal, en la mayoría de los casos no estaba significativamente alterada, pese a la evolución prolongada de algunos de ellos, las formas lobulillares y membranosas presentan creatininemias de valores superiores al máximo normal, siendo más destacado en la forma lobulillar.

4. Con respecto a la proteinuria, si bien las formas lobulillares presentaron un valor promedio superior a 4,3 gr /24 horas, el hallazgo de un error standard de + 1,9 en las formas mínimas, nos hace desechar, como significativamente estadístico este dato.

5. La proteinemia total se halló en cifras bajas, sin relación con las formas histológicas, siendo la alfa 2 globulina, como se mencionó, elevada en las formas proliferativas.

#### COMENTARIO:

De la casuística presentada podemos concluir, que los parámetros analizados (clínicos y humorales) no son suficientes para hallar diferencias significativas, como expresión de las distintas formas histológicas: pese a lo cual es de destacar que algunas alteraciones como hipertensión arterial, filtración glomerular disminuida y microhematuria, se asocian con mayor incidencia en algunas formas histológicas. (II, III y IV).  
I.e.—:



# BASES INMUNOLOGICAS DEL SINDROME NEFROTICO

Prof. Dr. HÉCTOR CARRI

Demstrar si un mecanismo inmunológico es el causante de las alteraciones estructurales (celulares, moleculares, etcétera), que condicionan un síndrome nefrótico (S. N.) ha sido y es un capítulo fascinante en el terreno de la nefrología.

Y esto no tiene solamente como finalidad negar o confirmar una teoría patogénica. Como clínicos tenemos la necesidad de conocerla para aplicar una terapéutica correcta. vgr. inmunosupresores ya que se mencionan otros mecanismos: metabólicos, bioquímicos, mecánicos, como causantes de las alteraciones glomerulares que se observan en las nefropatías acompañadas de S. N.

Y esta discusión es válida para cualquier clasificación etiológica del S. N. Tanto las que diferencian las formas idiopáticas (o de aparente causa desconocida); de las de origen inmunológico (tema que vamos a discutir (4) o de aquellas que dividen al S. N. en (15): 1) S. N. primitivos (que incluye a las nefrosis puras, G. N. y otras de origen

desconocidos); y 2) Secundarias: a) Enfermedades generales (colagenopatías, diabetes, amiloidosis); b) Trastornos circulatorios; c) Intoxicaciones o incorporación de diversas sustancias al organismo (alérgenos); d) Infecciones o parasitosis, e) Anomalías genéticas.

En la mayoría se ha tratado de demostrar un mecanismo inmunológico según los criterios que para ello se siguen en la actualidad (30) y que modificados resumiremos en:

- 1) Experiencias en animales.
- 2) Manifestaciones clínicas o alérgicas.
- 3) Lesiones histológicas y demostración del antígeno, anticuerpo o proteínas precursoras del complemento en las mismas.
- 4) Disminución o alteración de algún factor del complemento en el plasma.
- 5) Reconocimiento de anticuerpos circulantes.
- 6) Modificaciones de las inmunoglobulinas plasmáticas.

7) Respuesta al tratamiento con inmunosupresores.

El S. N. secundario al Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) es la forma clásica de nefropatía con base inmunológica por presentar la mayoría de los criterios ya mencionados.

Por el contrario se ha querido demostrar en la amiloidosis y en la nefropatía diabética factores inmunológicos que hasta el momento creemos que son muy discutidos (30) (16) (4) (9) (26).

#### 1) *Experiencias en animales*

Las experiencias en animales, especialmente en ratas, han creado una serie de modelos, que si bien especulativamente pueden asimilarse a algunas de las formas clínico-anatómicas que observamos en los seres humanos, no podemos afirmar que estas últimas se producen por los mecanismos inmunológicos usados en aquellas. (11) 22 - 18 - 30.

Pero estas experiencias permitieron demostrar los dos tipos de mecanismo de agresión inmunológica que se conocen en la actualidad. 1) Por anticuerpos antimembrana basal; y 2) Por complejos antígeno-anticuerpo. 11 - 23 - 30 - 31.

#### 2) *Manifestaciones clínicas y alérgicas*

Se basan en que los pacientes presentan (30) 1) Antecedentes alérgicos personales o familiares (criterio bastante discutido); b) El antecedente de que la incorporación de una sustancia produjo o reproduce el S. N.; c) Confirmación por testificación cutánea de la hipersensibilidad a la sustancia en discusión; y d) Mejoría por desalergización o desalergización específica o inespecífica.

Ultimamente (45) (47) se relataron S. N. por agentes inhalantes (con lesiones histológicas mínimas) que curaron

por desalergización específica y/o alejamiento de su lugar de permanencia habitual.

En nuestra experiencia muy pocas veces hemos podido encontrar una relación de este tipo.

#### 3) *Lesiones histológicas y demostración del antígeno, anticuerpo o proteínas precursoras del complemento en las mismas.*

La demostración de inmunoglobulinas y/o complemento (B1 C globulina) en las paredes de los capilares glomerulares, es uno de los principales argumentos en favor de un mecanismo inmunológico en la patogenia del S. N. (30).

En un principio se estudiaban por inmunofluorescencia óptica y luego se sumó la inmunohistoquímica ultraestructural.

Estas técnicas permitieron diferenciar los tipos de depósitos de los mecanismos patogénicos que ya mencioné:

- 1) Por anticuerpos antimembrana basal: presencia de gama globulina autóloga en depósito lineal en la vertiente endotelial de la membrana basal o diseminada en la misma.
- 2) Por complejos antígeno-anticuerpos: Depósitos subepiteliales de gama autóloga en forma de jorobas o granular.

Estos depósitos se demostraron por inmunofluorescencia 2 - 3 - 6 - 14 - 21 - 27 - 46 - en diversas glomerulonefritis (G. N.), diabetes, amiloidosis, nefrosis congénita, panarteritis, L. E. S., S. N. asociado a paludismo.

La demostración de depósitos electrodensos por microscopía electrónica (M. E.) y la confirmación que correspondían a material inmunológico por inmunohistoquímica (I. H.) (30) per-



mitió refirmar lo antes expuesto en G. N., nefritis lúpica, nefrosis pura y otras nefropatías de diversa etiología.

El hecho de no hallar gama autólo-ga en los S.N. primarios o nefrosis pura 13 - 27 - 31 - 43, puso en duda la pato-genia inmunológica de esta entidad, pero el haber sido encontrada en casos de Miatello y cols., y nuestros, nos obliga a replantear esa afirmación.

### EXPERIENCIA PERSONAL

En los último 18 meses practicamos punción biopsia renal a doce pacientes portadores de un S. N. por G. N. Crónica o Nefrosis Pura (N. P.). Descarta-mos aquellos asociados a amiloidosis, L. E. S. y nefropatías congénitas.

Los estudios histológicos fueron rea-lizados por el profesor doctor Rubén La-guens, en la Comisión de Investigacio-nes Científicas de la Provincia de Bue-nos Aires, a quien agradezco su colabo-ración y agradecimiento que hago exten-sivo a mis colaboradores por el estudio y seguimiento de los pacientes y búsque-da de bibliografía.

El grupo I está constituido por cinco pacientes a los que se les efectuó pun-ción biopsia renal (P. B. R.), para es-tudios por microscopía óptica (M. O.) y ultraestructural (M. U.) vírgenes de tratamiento.

Al grupo 2 corresponden nueve pa-cientes a quienes se biopsió con los mis-mos fines luego de un tratamiento con

## C U A D R O 1

### HALLAZGOS DE INMUNOHISTOQUIMICA ULTRAESTRUCTURAL EN EL SINDROME NEFROTICO

#### GRUPO 1) PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO

Caso	N. y A.	Sexo	Edad	M. O.	M. E.	Gama Autóloga
5	A.S.	M.	58	N.P.	Negativo	Positivo
6	C.M.P.	M.	41	N.P.	Negativo	Negativo
7	E.B. de M.	F.	29	GN.M.	Dep. Subep. e intram.	Positivo
8	M.A.	F.	36	G.N.P.	Dep. intram.	Dudoso
9	J.A.M.	F.	19	N.P.	Negativo	Positivo

corticoides (C. 5 - 6 - 10 y 12) o aza-tioprina (C. 1 - 2 - 3 - 4 y 113), en perío-dos variables. A los nueve se les había efectuado P. B. R. para M. O. al comien-zo del tratamiento, excepto dos (C. 5 y 6), en los que se habían estudiado asi-mismo la inmunohistoquímica ultraes-tructural (I. U.).

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES DEL GRUPO 1

Como se observa en el cuadro 3, dos con G. N. membranosa o proliferativa (C. 7 y 8) presentaban depósitos. Uno con gama positiva y el otro dudoso (fra-casó la técnica de inmunohistoquímica,

C U A D R O 2

GRUPO 2) PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE CON CORTICOIDES  
Y/O AZATIOPRINA

Caso	N. y A.	Sexo	Edad	M. O.	M. E.	Gama Autóloga
1	H.P.	M.	28	G.N.M.	Dep. Subep.	Positivo
2	L.L.	F.	22	G.N.M.	Negativo	Negativo
3	A.C.	M.	47	G.N.P.	Dep. Subep. e intram.	Negativo
4	E. de D.	F.	32	G.N.M.	Dep. Subep.	Positivo
5	A.S.	M.	59	G.N.M.	Dep. intram.	Positivo
6	C.M.P.	M.	41	N.P.	Negativo	Negativo
10	C.A.D.	M.	15	G.N.M.	Dep. Subep.	Positivo
11	M.M.	M.	33	(G.N.P.)	Negativo	Negativo
12	J.N.	F.	33	G.N.P.	Negativo (parcelar)	Positivo

pese a lo cual se sugiere la presencia de gama autóloga).

En cambio en las N. P. no se hallaron depósitos. En un caso no se demostró gama autóloga, pero el paciente (C. 6), tiene un S. N. córtico dependiente. Dos presentaban gama autóloga, uno lleva dos meses de tratamiento con remisión parcial (C. 9) y el otro una remisión incompleta al año de tratamiento (C. 5), habiéndose transformado en una forma membranosa.

Podemos concluir que cuatro casos presentaban evidencia de un mecanismo inmunológico por el hallazgo de gama autóloga, y en el paciente en el que no se halló la misma (C. 6), no puede descartarse esta patogenia por tener un S. N. córtico dependiente.

#### RESULTADOS Y CONCLUSIONES DEL GRUPO 2

En aquellos que presentan una remisión completa (C. 12) o una remisión

córtico dependiente (C. 6 y 10), excepto el caso 6 (que ya comentamos), los otros dos son positivos para gama autóloga.

Los otros seis pacientes de este grupo (C. 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 11) tienen un S. N. en actividad con remisión incompleta. De ellos tres positivos y tres negativos para gama autóloga. No podemos afirmar, en este período de su evolución, si los negativos no pudieron haber tenido o tener una base inmunológica ya que los mismos presentaban otros elementos (inclusive una mejoría con los inmunosupresores) compatibles con esta patogenia.

#### 4) *Disminución o alteración de algún factor del complemento en el plasma* La disminución del complemento

demostrada por hemólisis (C h 50) o de su predecesor del componente 3 (C 3), B 1 C. globulina, se la ha considerado una fuerte evidencia en favor de un

mecanismo inmunológico en los S. N. (21).

Asimismo se halló descenso de un derivado de la B 1 C. Globulina, la B 1 A, en 9 de 25 S. N. (40).

Ultimamente se ha descrito (34) que la inmuno-conglutinina (un anticuerpo que reacciona con el C 3 y C 4 del complemento), se eleva en las recaídas de ciertos S. N., en tanto que se mantienen normales la B 1 C y el C h 50. Cuando existe paralelismo entre el aumento de la inmunoconglutinina y el descenso de los otros dos factores, la primera es la última en normalizarse.

Es importante este hallazgo pues se menciona que en las N. P. existe poca modificación del complemento (lo que sugeriría una patogenia no inmunológica) 13 - 31 - 40 - 43 - 44.

El mejoramiento de las técnicas, para demostrar fracciones o derivados del complemento, pueden poner en evidencia sustancias, como las mencionadas, que sugieran la patogenia inmunológica de ciertos S. N.

##### 5) *Reconocimiento de anticuerpos circulantes*

La pesquisa de anticuerpos antirriñón en el suero de pacientes nefrópatas se trató de demostrar por diversas técnicas.

Los resultados obtenidos fueron contradictorios (31) y asimismo se hallaron resultados positivos en enfermedades infecciosas, fiebre reumática y tuberculosis renal.

Finalmente algunos (24) consiguieron aislar anticuerpos del suero o de los riñones de pacientes con C. N., y en tres casos transferir la enfermedad a monos.

Otros (28) por la técnica de inmunofluorescencia hallaron anticuerpos anti-membrana basal glomerular circulantes

en el 40% de pacientes portadores de nefritis por anticuerpos antimembrana basal.

Asimismo en casos de trasplante renal (30) se demostraron en el receptor, luego de la nefrectomía bilateral, y antes del trasplante, anticuerpos circulantes. Luego del trasplante los mismos, desaparecieron del suero y se hallaron en el riñón trasplantado (verdadera demostración experimental).

Otros autores 17 - 31 - 35 - 37 relatan en los pacientes trasplantados S. N. cuando la proteinuria era superior a 3 grs/24 horas pero no la relacionan al mecanismo antes mencionado sino como una manifestación de rechazo.

La fijación de anticuerpos circulantes a trozos de riñones sanos y su demostración por inmunohistoquímica-ultraestructural (inmunohistoquímica indirecta), abriría una nueva y más completa posibilidad en el estudio de los mismos.

##### 6) *Modificaciones de las inmunoglobulinas plasmáticas.*

Como ciertos autores (20), en la mayoría de los S. N. hallamos disminución de I g G e. I g A. y aumento de I g M. En las remisiones completas o incompletas, se observó una normalización de I g A e I g M., pero manteniéndose disminuida la I g G.

##### 7) *Respuesta a la terapéutica inmunosupresora*

La respuesta favorable a la administración de inmunosupresores provee una fuerte evidencia en favor de la patogenia inmunológica. 2 - 5 - 8 - 10 - 19 - 29 - 30 - 32 - 39 - 42 - 46.

Como no puedo extenderme en este aspecto sólo quiero resaltar el siguiente interrogante:

¿Por qué en pacientes con S. N. tratados correcta, intensiva y prolongadamente con inmunosupresores y evidencias de patogenia inmunológica (por alguno de los fundamentos analizados anteriormente) no se obtiene una remisión completa?

Con otros autores (1) podríamos responder o preguntarnos: a) ¿Pese a esas evidencias el S. N. no responde a un mecanismo inmunológico?;

b) ¿El mecanismo inmunológico dañó inicialmente al riñón pero sin injuria sostenida, dejando lugar a otro mecanismo en el mantenimiento del mismo?; o es que c) ¿Se suministraron dosis insuficientes, o no contamos con inmunosupresores completos?

Y si el fracaso terapéutico evidencia que el S. N. no responde a un mecanismo inmunológico, ¿debemos suspender el tratamiento?

Creemos que no, y esto se ha visto confirmado recientemente (25), pues ante esta disyuntiva se suspendió la me-

dicación inmunosupresora a tres pacientes, observándose un marcado deterioro de la función renal. Cuando se reinstuyó el mismo, dos pacientes mejoraron. Esto probaría que los inmunosupresores tienen una acción frenadora aunque no llegue a ser curativa.

## CONCLUSIONES

Como conclusión podemos decir que de los seis criterios expuestos para explicar la patogenia inmunológica de lo S. N. en el hombre, ninguno de ellos por sí solo puede ser suficientemente demostrativo. Pensamos que por el momento la suma de los mismos puede ser de utilidad.

De cualquier manera es mucho lo que se ha avanzado en este terreno, y el mejoramiento de las técnicas actuales, y/o la aparición de nuevos métodos pueden ofrecernos bases más seguras para el diagnóstico patogénico y el tratamiento de las nefropatías que se acompañan de S. N.

# CELULAS ENDOCRINAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Prof. Dr. RUBÉN LAGUENS; Dres. RAÚL F. ECHEVERRÍA, RAÚL OSCAR CAMACHO, DANIEL NIGOU

## INTRODUCCION

Hasta hace pocos años las células argentafines eran conocidas como las únicas poseedoras de función endocrina en la mucosa gástrica y duodenal.

La aplicación de métodos histoquímicos y la microscopia electrónica, demostraron la existencia de otras células con función endocrina.

El presente trabajo constituye un estudio de la distribución y morfología de los hallazgos en muestras de mucosa gástrica y duodenal obtenidas con biopsias, en 20 pacientes.

## CONSIDERACIONES

En diferentes especies de mamíferos, el hombre incluido, existen 7 variedades de células endócrinas y serían las siguientes:

- 1) Células argentafines o enterocromafines.
- 2) Células semejantes a las argentafines.

- 3) Células X.
- 4) Células semejantes a las células pancreáticas A.
- 5) Células S.
- 6) Células L.
- 7) Células G.

Esta nómina es discutida por algunos autores.

## BREVE DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA Y FUNCIONAL

- 1) *Células argentafines o enterocromafines*

Se localizan a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y se ubican en las zonas basales de las glándulas gástricas y de las criptas de Lieberkühn. Son más numerosas en el íleon terminal y en el apéndice. Tienen origen a los tumores carcinoides y segregan 5-hidroxitriptamina o serotonina, derivada del triptófano con efecto estimulante sobre el músculo liso, tracto gastrointestinal, bronquios y útero.

## 2) *Células semejantes a las argentafines:*

Se localizan en la mucosa fúndica, en los 2/3 inferiores de las glándulas. Forssmann y col., las describen como células con pequeños gránulos semejantes a las células secretoras de catecolaminas.

Se considera la posibilidad que originen tumores carcinoides con gránulos ni argentafines ni argirófilos. Walter Rubin observó en mucosas gástricas humanas atróficas, en pacientes con anemia perniciosa, la proliferación de estas células, planteando la importancia de su función metabólica en dichos estómagos.

## 3) *Células X*

Se localizan en la mucosa pilórica y en menor número en el fundus. Su distribución es uniforme en el píloro excepto en el epitelio que limita la superficie gástrica y las fóveas. Forssman las considera homólogas a las células pancreáticas D. Su función es desconocida.

## 4) *Células semejantes a las pancreáticas*

Son numerosas en la mucosa duodenal y escasas en la pilórica. Parecen producir una sustancia denominada enteroglucagón.

## 5) *Células S*

Son células con gránulos pequeños de alrededor de 200 nm se localizan en la mucosa duodenal comprendiendo el 25 % de todas las células endócrinas de dicha zona. Se sostiene que elaboran la secretina.

## 6) *Células L*

Poseen gránulos más grandes que las anteriores, de 350 a 400 nm. Se encuentran en duodeno e íleon, predominando en este último.

Su significado funcional es desconocido, aunque podrían tener cierta vinculación con la secreción de colecistoquinina-pancreozimina.

## 7) *Células G*

Se tiñen de violeta por el método de 1 clorhidrato de azul toluidina. Poseen ergatoplasma bien desarrollado, aparato de Golgi prominente y fino proceso citoplásmico. Se encuentran en la mucosa antro-pilórica y según Solcia y col. son las productoras de gastrina. G. E. Mc Guigan y colaboradores estudian e identifican con técnicas inmunológicas las células específicas productoras de gastrina, que no son las descritas por Solcia.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se obtuvieron biopsias gástrica y duodenales por vía bucal, mediante la sonda de Crosby en 20 pacientes. En algunas se realizaron dos tomas biopsicas y en total se estudiaron 10 muestras de cuerpo gástrico, 11 de la zona antro-pilórica y 5 del duodeno. La posición de la sonda fue controlada con radioscopia. A todos los pacientes se les efectuó estudio de la secreción clorhídrica con estímulo de histamina máxima varios días antes a la obtención de la biopsia a fin de evitar las modificaciones histológicas producidas por dicho estímulo. Todos los pacientes fueron estudiados en la Sala 3ª del Instituto Gral. San Martín. Los datos clínicos más importantes figuran en la tabla 1.

<i>Nº</i>	<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Quimismo gástrico</i>	<i>Biopsia</i>	<i>Diagnóstico</i>
1	38	m	hipoclorhidria	Antro: normal Cuerpo: gastritis atrófica	Nefritis crónica
2	54	f	hipoclorhidria hiperclorhidria	Cuerpo y antro: normal Cuerpo: gastritis aguda	Mieloma
3	22	m	normal	Duodeno: normal Cuerpo: gastritis atrófica	Dispepsia mixta
4	22	f		Duodeno: normal	
5	55	m	hiperclorhidria normal	Antro y cuerpo: normal Cuerpo: gastritis atrófica	Dispepsia hiperestén.
6	29	m	hipoclorhidria	Antro: gastritis atrófica Cuerpo: discreta gastritis	Úlcera gástrica
7	23	m		Antro: gastritis atrófica	Hernia hiatal.
8	57	m	hipoclorhidria	Antro: normal	Metaplasia meloide
9	38	m	hipoclorhidria	Antro: normal	Dispepsia hiposténica
10	30	m	normal	Antro: gastritis atrófica	Cirrosis septa
11	52	m	normal	Duodeno: normal	Hernia hiatal.
12	45	m	hiperclorhidria	Cuerpo: normal	Úlcera duodenal
13	38	m	hipoclorhidria hipoclorhidria	Antro: normal Antro y cuerpo: normal	Alcoholismo Prolapso de mucosa
14	28	m			en píloro
15	40	m	hipoclorhidria	Cuerpo: normal	Úlcera gástrica
16	62	m	aclorhidria	Antro: gastritis atrófica	Alcoholismo
17	81	f	hipoclorhidria	Duodeno: normal	S. M. A. postgast.
18	53	m	hipoclorhidria	Duodeno: normal	Alcoholismo
19	43	m	normal	Duodeno: normal	Úlcera duodenal
20	35	m	normal	Duodeno: ligera atrofia	Úlcera duodenal

Inmediatamente de obtenida la biopsia, se fijó en glutaraldehído al 10% en buffer de cacodilato de sodio pH 7,4. El material se incluyó en parafina y se realizaron cortes perpendiculares a la superficie gástrica de 5 micrones de espesor, los que se colorearon con las siguientes técnicas: hematoxilina y eosina, hematoxilina plúmbica, hematoxilina fosfotúngstica, azul de toluidina de pH 3 a 7 con buffer de Mc Ilvaine y técnicas argénticas de Masson y de Davenport. En algunos casos una mitad del material se procesó para su estudio con el microscopio electrónico de la siguiente manera: el material se postfijó en tetróxido de osmio y se incluyó en araldita. Se obtuvieron cortes ultrafinos de 600 a 800 Å de espesor que se colorearon con acetato de uranio y nitrato de plomo y se examinaron con un microscopio electrónico Philips 200.

## RESULTADOS

Las técnicas que dieron mejores resultados en el material examinado fueron la hematoxilina plúmbica, el azul de toluidina y la determinación de la argentafinidad con el método de Masson. La hematoxilina fosfotúngstica y la técnica de Davenport rindieron resultados inconstantes y poco reproducibles por lo que el estudio se realizó sobre la base de los resultados obtenidos con los tres métodos citados en primer término. La coloración con hematoxilina y eosina fue empleada exclusivamente con miras a realizar el diagnóstico histopatológico de la mucosa gastroduodenal. Los resultados del examen histológico están sintetizados en la tabla I.

El examen previa aplicación de la técnica de Masson, mostró un elevado número de células argentafines seme-

jantes morfológicamente tanto en la mucosa fúndica como en la antral y en la duodenal. Las células estaban ubicadas en los dos tercios inferiores de las glándulas gástricas o de las criptas de Lieberkühn. La mitad basal de la célula aparecía totalmente ocupada por una secreción granular que reducía intensamente las sales de plata. El número de células argentafines era muy escaso en la porción fúndica y aumentaba progresivamente hacia el duodeno donde eran especialmente abundantes. A nivel de la mucosa antral estas células ocupaban una localización más superficial que en la región fúndica. En esta última aparecían ubicadas preferentemente en el fondo de las glándulas en tanto que en la mucosa antral estaban localizadas más cerca del cuello. A nivel del duodeno las células argentafines estaban distribuidas irregularmente en toda la extensión de las criptas y en ocasiones excepcionales era posible visualizar las células argentafines entre las células absortivas de la vellosidad. (fotografía nº 1).

Con hematoxilina plúmbica se aprecian células esféricas con su citoplasma totalmente ocupado por una secreción granular más fina que la existente en las células argentafines y, a diferencia de éstas, distribuida regularmente en todo el citoplasma sin localización preferencial en la mitad basal de la célula. Esta variedad celular era especialmente notable en la mucosa fúndica y en la duodenal, no así en la mucosa antral donde era particularmente escasa. En la porción fúndica se encontraban ubicadas en el fondo de las glándulas y también presentaban esa localización en las criptas de Lieberkühn. Aparentemente el número de estas células era más abundante en el duodeno que en el estómago (fotografía nº 2).



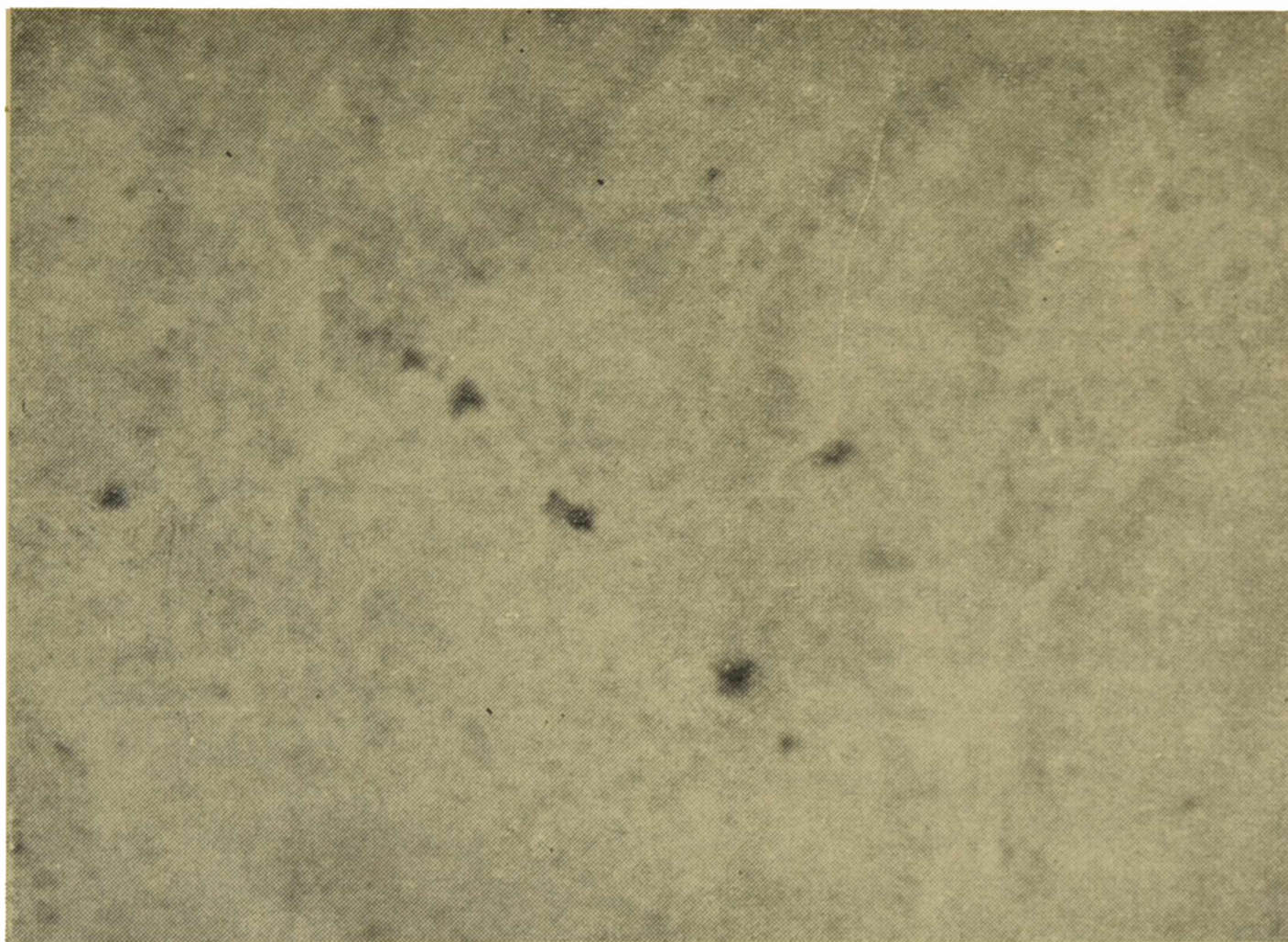


Fig. 1

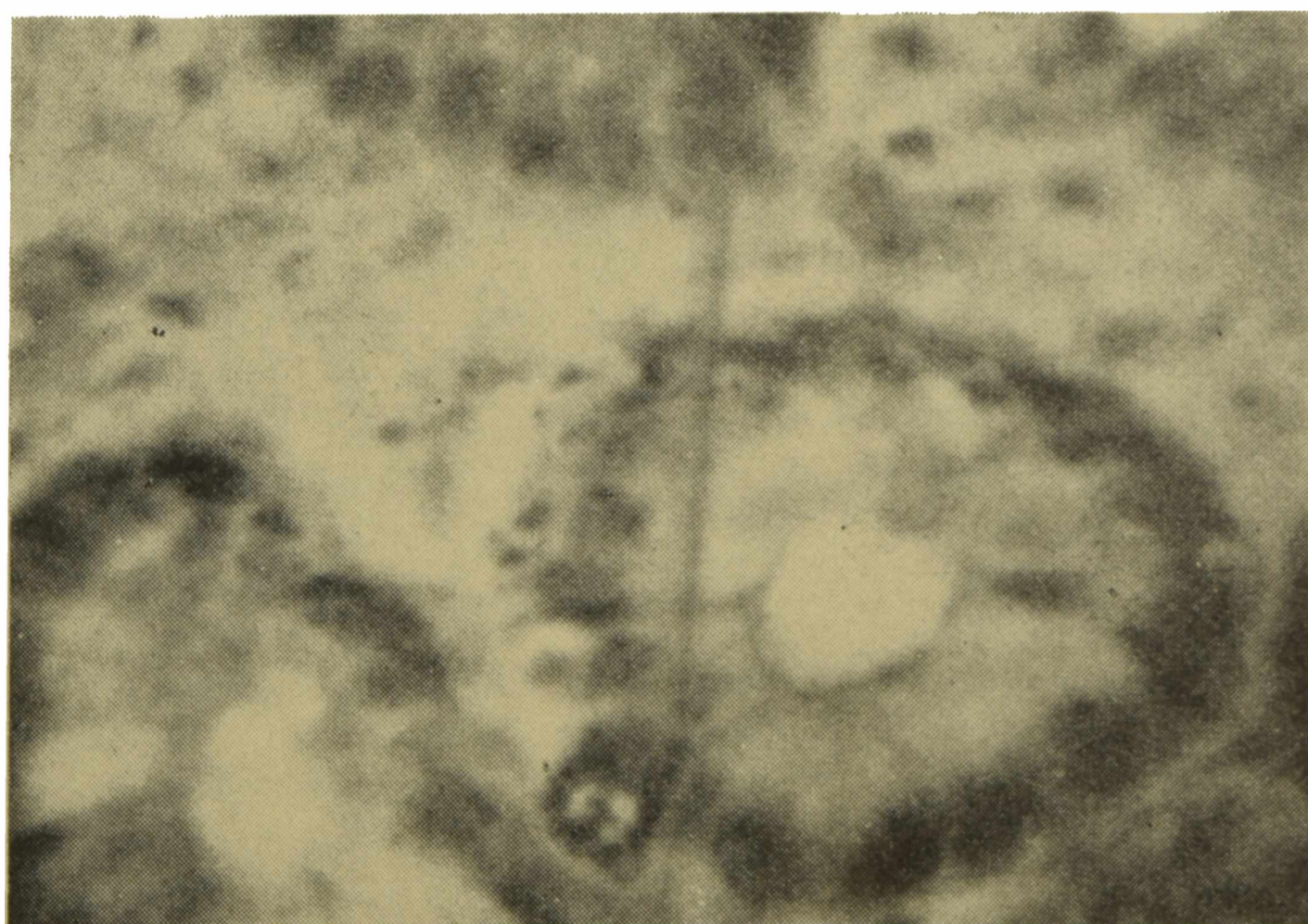


Fig. 2

Con el azul de toluidina a diferentes pH aparecen en las glándulas gástricas fúndicas y pilóricas y en las criptas de Lieberkühn células que muestran metacromasia y se tiñen de color rojo o violeta. Estas células son particularmente escasas en la región fúndica y su número es mayor en la región antral. A nivel del duodeno son especialmente abundantes. Muestran una distribución más superficial que la de las células coloadas con hematoxilina plúmbica y están ubicadas en el tercio medio y superior de las glándulas (fotografías n<sup>o</sup>s 3 y 4).

En cortes sucesivos en los que se aplicaron los tres métodos descriptos no se observó coincidencia entre ellos. Este hecho y la diferente distribución topográfica dentro de las células y cuantitativa en los diferentes sectores de la mucosa gastroduodenal indican que con los métodos arriba citados fue posible diferenciar en nuestro material tres variedades de células endócrinas: células que se tiñen con hematoxilina plúmbica, células que rinden metacromasia en HCL Azul de toluidina y células argentafines.

Al intentar correlacionar la morfología y el número de estas células con las diferentes alteraciones del quimismo gástrico y la presencia de lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica no fue posible determinar ningún tipo de variación significativa. Pensamos que esto pueda deberse al relativamente escaso número de casos examinados y a que en esta fase del estudio se prestó especial atención a la caracterización de las variedades celulares en la mucosa gastroduodenal normal.

Con el microscopio electrónico las células endócrinas presentan un aspecto característico. Aparecen como elementos directamente aplicados sobre la membrana basal de la glándula. En su citoplasma se aprecian numerosos

esféricos de elevada densidad electrónica, algunos de ellos envueltos con una delicada membrana perteneciente probablemente al retículo endoplásmico. El diámetro medio de los gránulos de secreción es de 2000 Å y están ubicados preferentemente hacia la membrana basal. El resto de los organoides citoplasmáticos no presenta características especiales salvo la baja densidad electrónica de la matriz citoplasmática (fotografía n<sup>o</sup> 5).

#### COMENTARIO

Nuestras observaciones indican que en la mucosa gastroduodenal existen por lo menos tres variedades de células endócrinas: células argentafines, células que se tiñen con hematoxilina plúmbica y células que rinden metacromasia con el HCL azul de toluidina. Estas tres variedades son diferentes por su morfología, su distribución topográfica y por su ubicación dentro de las células.

Las células argentafines por nosotros descriptas son similares a las descriptas por otros autores. Las células que se tiñen con hematoxilina plúmbica parecerían corresponder a las células pancreáticas aisladas de la mucosa gastroduodenal. Las células que se tiñen con HCL azul de toluidina son similares por su morfología y localización a las células G que se supone son secretoras de gastrina.

#### RESUMEN

Se obtuvieron biopsias gástricas y duodenales por vía oral de 20 pacientes mediante la sonda de Crosby.

A algunos de estos pacientes se les realizaron 2 tomas biópsicas (ocho en total) obteniéndose 10 muestras de cuerpo gástrico, 11 de la zona antropilórica y 7 de duodeno.

A todos estos pacientes se les efectuaron estudios del quimismo gástrico por el método de la histamina máxima.

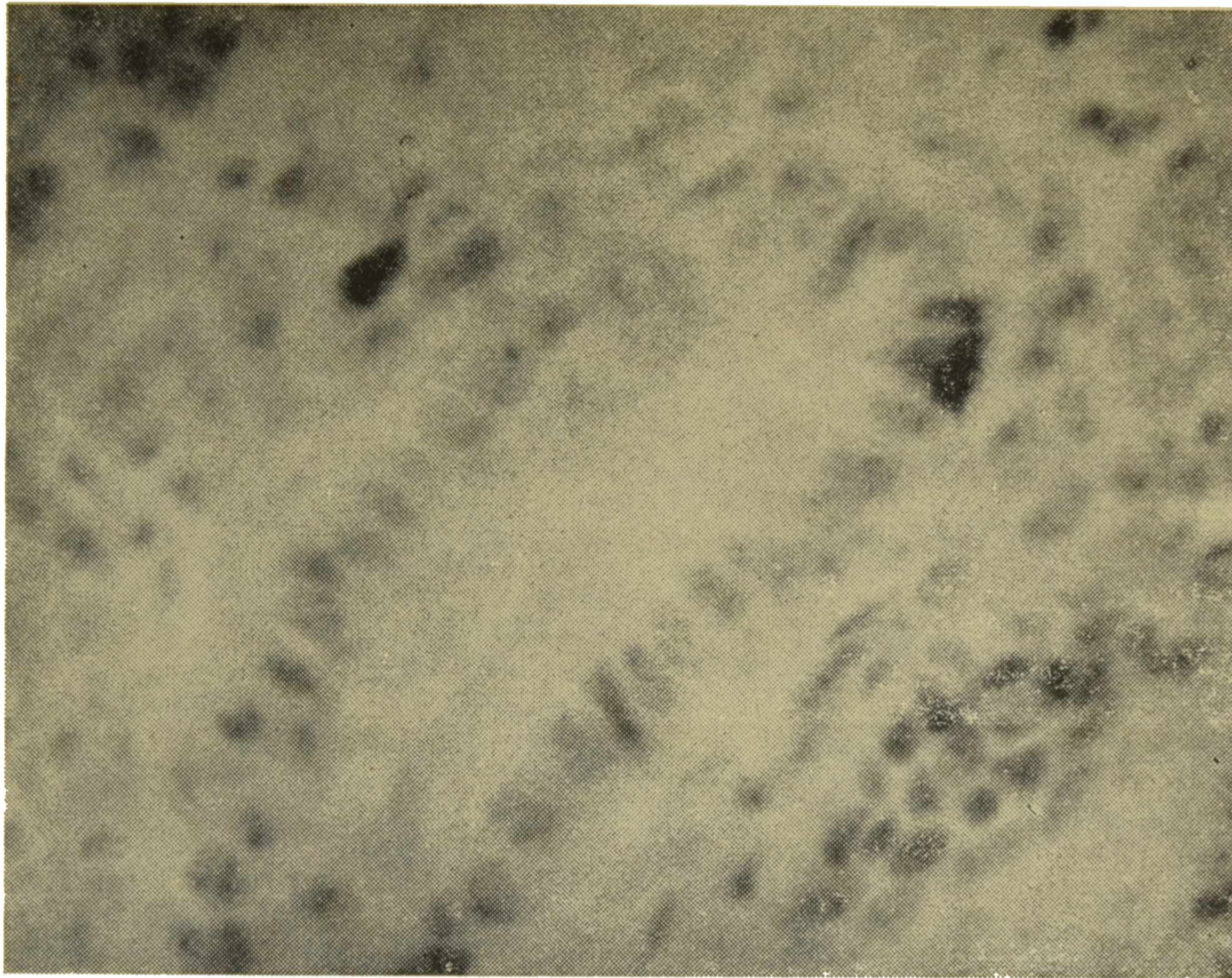


Fig. 3

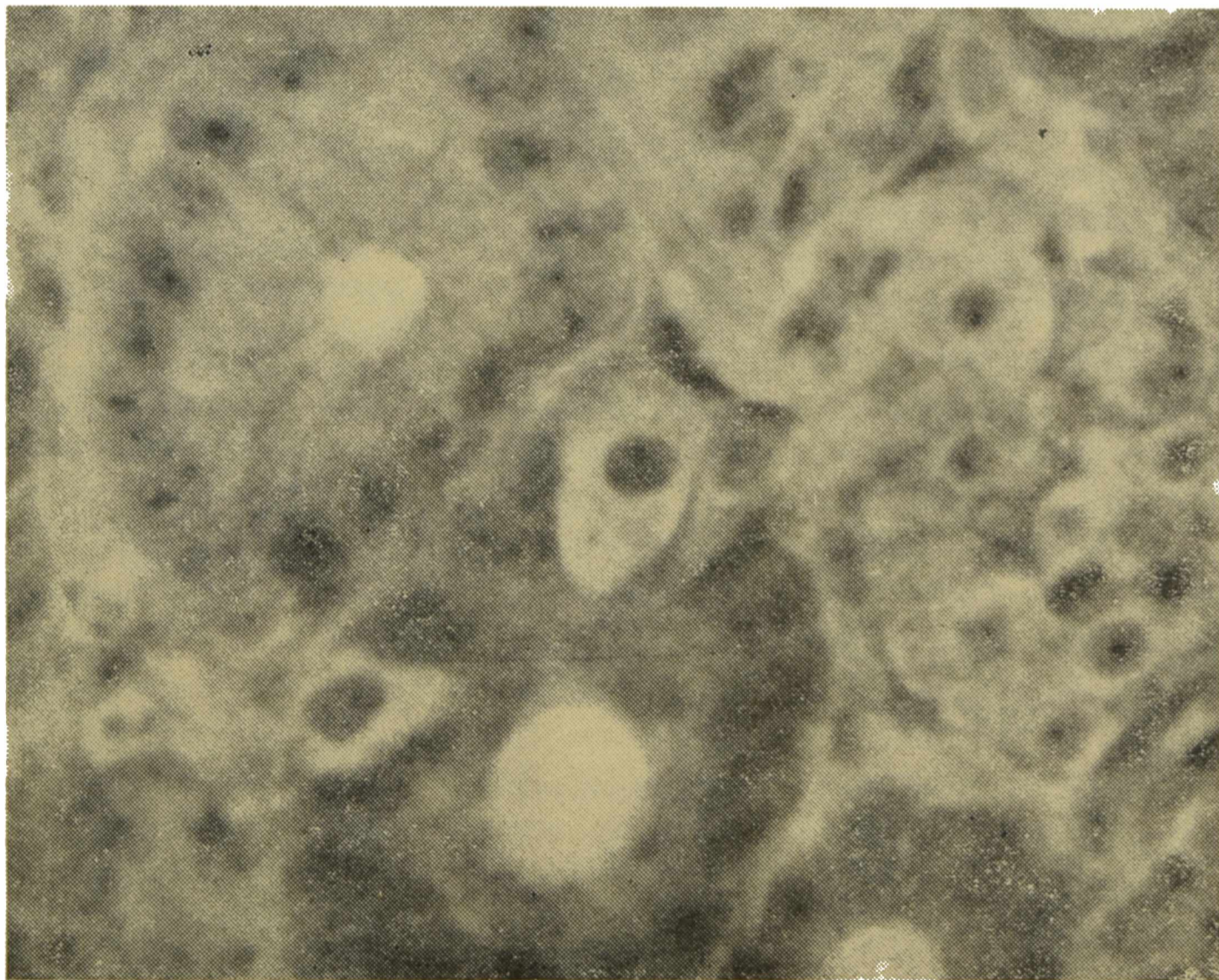


Fig. 4

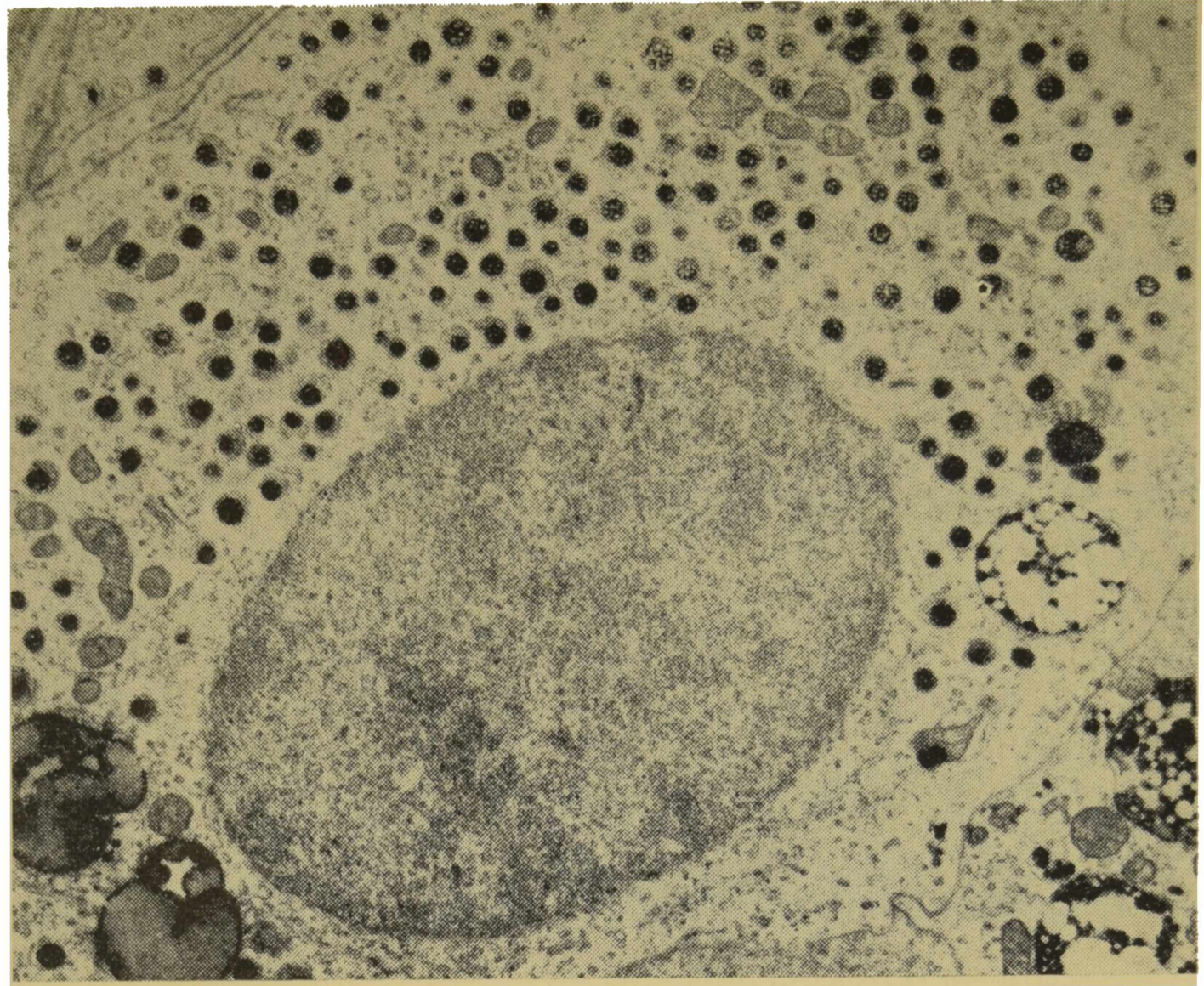


Fig. 5

El material obtenido se coloreó con las siguientes técnicas: hematoxilina y eosina hematoxilina plúmbica, hematoxilina fosfotúngstica, azul de toluidina y técnicas argénticas de Masson y de Davenport.

En algunos casos una mitad del material se procesó para su estudio con el microscopio electrónico.

Se encontraron tres tipos de células endócrinas: células argentafines, células que se tiñen con hematoxilina plúmbica y células que rinden metacromasia con el azul de toluidina.

Se hacen consideraciones sobre el posible significado funcional de cada uno de estos tipos celulares.

#### BIBLIOGRAFIA

- BOCKUS, H. L., *Gastroenterology*. Saunders Co. Philadelphia and London, 1963.
- BROOME, A., FYRO, B., and OLBE, L., *Localization of gastrin activity in the gastric antrum*. *Acta Physiol. Scand.* 74:331, 1968.
- FORSSMANN, W. G., ORCI L., and ROUILLIER, CH., *The problem of gastrin-producing cells*. *J. Cell, Biol.* 39:167a, 1968.
- GLICK, D. and VON REDLICH, D., *Quantitative histological distribution of serotonin in rat stomach*. *Gastroenterology*, 57:390, 1969.
- GREGORY, R. A., *L'Antre gastrique*. Masson y Cie., Paris, 1969.
- MC. GUIGAN, J., *Gastric mucosal intracellular localization of gastrin for immunofluorescence*. *Gastroenterology*, 55:315, 1968.
- MC G GUIGAN, J., and GREIDER, M., *Correlative immunochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa*. *Gastroenterology*, 60:223, 1971.
- RUBIN, W., *Proliferation of endocrine-like (enterochromaffin) cells in atrophic gastric mucosa*. *Gastroenterology*, 57:641, 1969.
- SOLCIA, E., VASALLO, G., and CAPELLA C., *Studies on the G cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion*. *Gut*, 10:379, 1969.
- VASALLO, G., SOLCIA, E., and CAPELLA, C., *Light and electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the cat*. *Z. Zellforsch*, 98:333, 1969.

# INFARTO DE MIOCARDIO JUVENIL

Dr. FEDERICO MILMAN

Debemos definir como infarto juvenil aquel que se produce en personas de cuarenta años o menos de dicha edad.

En el presente trabajo analizaremos el estudio de diez casos que corresponden a pacientes del Instituto General San Martín.

Consideramos de interés la valoración de ciertos parámetros que enunciaremos más adelante y que nos pueden servir de comparación con respecto a enfermos con el mismo padecimiento pero cuya frecuencia es mucho mayor en la quinta y sexta década de la vida.

Estos elementos nos han servido para comparar los resultados obtenidos con la de otros autores. Ellos son: antecedentes hereditarios (arterioesclerosis y diabetes), hábito constitucional (obesidad), tabaquismo, diabetes, antecedentes previos de angina de pecho, lesiones valvulares antes del infarto de miocardio, localización de la necrosis, pruebas complementarias de laboratorios: transaminasas, colesterolemia, eritrosedimentación, leucocitosis y otros elementos clí-

nicos como la existencia de shock y la fiebre como elemento evolutivo.

Según Roth y colaboradores, cien militares que sobrevivieron a un infarto de miocardio transmural a la edad de cuarenta años o inferior de dicha edad fueron comparados con un grupo control de militares de edades similares. Hallaron una diferencia estadística significativa en el grupo con infarto en la elevación del colesterol sérico, de los lípidos totales, obesidad y una historia familiar de arteriopatía coronaria. Otros valores fueron hipertensión, corta estatura, hábito de fumar cigarrillos, tensión emocional e historia familiar de hipertensión. No hallaron relación con la diabetes, consumo de café, alcohol y grado de actividad física.

Himbert y colaboradores hallaron 19 casos (18 correspondientes al sexo masculino y uno al femenino de infarto de miocardio juvenil, de 658 observaciones correspondientes a pacientes de menos de cuarenta años a más de setenta.

Los autores señalan las siguientes conclusiones:

La hipertensión arterial se registró en un 16 % de los enfermos.

La diabetes correspondió a un 5 %.

La duración del dolor fue de más de 24 horas en el 37 % de los enfermos estudiados.

El hallazgo de náuseas y vómitos en un 90 % de los enfermos.

Los datos de laboratorio como eritrosedimentación y leucocitosis dieron cifras elevadas en un 50 % y en un 80 % respectivamente.

Con respecto al pronóstico ellos no han tenido ningún caso de fallecimiento en enfermos de menos de 40 años y la mortalidad presentó un aumento progresivo e importante en función de la edad, siendo las complicaciones más frecuentes la insuficiencia cardíaca aguda y la ruptura del corazón.

Entre los factores ligados a la edad que pueden modificar la evolución de un infarto de miocardio, convendría discriminar la importancia de la hipertensión arterial, diabetes y las complicaciones infecciosas cuya incidencia aumenta progresivamente de decenio en decenio en las poblaciones de enfermos afectados de infarto de miocardio.

A continuación exponemos nuestra experiencia sobre 10 casos de infartos juveniles habiendo estudiado las características clínicas y de laboratorio y haciendo un comentario sobre la sobrevivencia alejada ya que los enfermos presentados después de acaecido el infarto hasta la actualidad viven todos.

#### CONCLUSIONES

Se presentan diez casos de infarto de miocardio juvenil correspondiente todos ellos al sexo masculino.

*La edad* de los mismos osciló entre los treinta años (un caso) siendo los

de mayor frecuencia tres casos de treinta y siete e igual número de treinta y nueve años.

La profesión correspondió a la de desarrollo de una actividad física importante en siete casos y de tareas sedentarias en tres.

Entre los *antecedentes hereditarios* ocho de ellos presentaron en alguno de los progenitores antecedentes de cardiopatía o arterioesclerosis (80%).

Con referencia al tabaquismo fumaron cigarrillos ocho pacientes (80%), en cantidades de 10 (un enfermo) 30 (tres enfermos) 40 (dos enfermos) y 60 (un enfermo).

*Obesidad* se constató en tres pacientes (80%) seis con peso normal y uno longilíneo.

*Prodromos previos* al infarto: cinco (50 % con angor pectoris que se presentaron en un lapso comprendido de dos días hasta tres años previo al infarto (caso 9).

El enfermo correspondiente al caso n.º 1 de 38 años de edad consultó por un tercer infarto, habiendo presentado los dos anteriores a los treinta y treinta y dos años.

*El dolor* fue de localización retroesternal en los diez casos, con la irradiación clásica en siete enfermos (70%), dos en epigastrio y el restante en el dorso.

*El shock* fue hallado en seis casos (60%).

Vómitos y náuseas en un solo caso (10%).

*Existió hipertensión* previa en dos enfermos (20%).

La mitad de los pacientes presentaron diabetes (50%).

*Nueve* de los diez enfermos dentro de las 48 horas del infarto tuvieron tem-

CASO	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4	Nº 5	Nº 6	Nº 7	Nº 8	Nº 9	Nº 10
<i>Edad</i>	38 a.	40 a.	39 a.	40 a.	37 a.	39 a.	37 a.	37 a.	38 a.	30 a.
<i>Sexo</i>	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.	Masc.
<i>Profesión</i>	emp. de comercio	jornalero	empleado administ.	herrero	jornalero	jornalero	chofer	empleado administ.	obrero O. Sanit.	empleado administ.
<i>Ant. heren.</i>	No	padre † cardíaco	padre † cardíaco	padre † hemiplejía	padre cardíaco	madre cardíaca	madre hipertensa	padre † síncope	madre † cardíaca	No
<i>Tabaquismo</i>	60 cig.	No	40 cig.	No	30 cig.	30 cig.	60 cig.	10 cig.	10 cig.	30 cig.
<i>Peso</i>	93 kgs.	82 kgs.	75 kgs.	92 kgs.	68 kgs.	70 kgs.	69 kgs.	70 kgs.	62 kgs.	80 kgs.
<i>Estatutura</i>	1,78	1,68	1,74	1,75	1,65	1,70	1,68	1,71	1,68	1,78
<i>Angor previo</i>	No tercer infarto	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No
<i>Dolor</i>	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal	Retro esternal
<i>Shock</i>	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
<i>Localización</i>	Antero lateral	Antero septal	Antero septal	Postero inferior	Infero lateral	Antero lateral	Antero septal	Antero septal	Posterior	Inferior
<i>Vómitos</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí
<i>Hipertensión</i>	-	-	180/100	170/110	-	-	-	-	-	-
<i>T. 6.0.</i>	90 U.	140 U.	110 U.	110 U.	90 U.	90 U.	130 U.	250 U.	110 U.	120 U.
<i>Colesterol</i>	3,40	2,90	3,40	3,10	2,80	1,90	1,80	3,25	3,70	3,20
<i>Eritro 1º h.</i>	37 mm.	60 mm.	80 mm.	70 mm.	30 mm.	45 mm.	90 mm.	83 mm.	83 mm.	60 mm.
<i>Leucocitosis</i>	7.800	7.300	7.500	7.000	8.000	7.400	9.700	9.700	8.000	9.000
<i>Glucemia</i>	Normal	Normal	Normal	1,35	Normal	1,65	1,60	1,60	Normal	1,90
<i>Fiebre</i>	37,8	37,8	37,4	37,7	38	38	38	37,8	No	37,7

peratura que no sobrepasó los 38° (axilar) (90 %).

La *transaminasa glutámico oxalacética* presentó valores por sobre lo normal en el 100 % de los enfermos, cifras mayores de 100 unidades; dos con cifras de 90 y 95, y un caso que sobrepasó las 200 unidades.

La hipercolesterolemia se halló en 8 pacientes (80 %). Se encontró cifras aumentadas en todos los casos (100 %) con respecto a los valores de la eritrosedimentación y del número de los leucocitos.

La *localización* de los infartos correspondieron: seis anteroseptales, dos posteriores y dos inferiores.

Cabe señalar de todo lo enumerado lo siguiente: la frecuencia del sexo masculino, los antecedentes hereditarios en el 80 %, el tabaquismo 80 % de nuestros enfermos, los valores de la transaminasa: 100 % de aumento del valor normal, la eritrosedimentación y la leucocitosis. Todos estos elementos han sido descritos por diversos autores en coincidencia con nuestros hallazgos.

Hemos tenido una diferencia importante en cuanto a porcentajes (en nuestros casos en más) con respecto a la de otros autores con referencia a la diabetes, colesterolamia y el estado de shock.

Hemos hallado una cifra baja (con respecto a otras estadísticas) en lo que respecta a los vómitos y a la hipertensión previa.

Para concluir considero importante hacer una referencia al pronóstico alejado de nuestros enfermos y compararlos con los de más edad, de acuerdo a lo que señala la bibliografía.

Así consideraremos que la mortalidad aumenta en forma progresiva según la edad en la que el enfermo ha sufrido el infarto, oponiéndose a un 0 % en

los pacientes con edades inferiores a los 40 años, un 60 % de aquellos que sobrepasan los 80.

La esperanza media de vida es, por el contrario, mucho menor en los individuos jóvenes y proporcionalmente mucho más alta en los de más edad.

El máximo de fallecimientos ocurre en los individuos de mayor edad durante los primeros 6 años, con un máximo entre el primero y segundo año.

Las causas fundamentales de muerte han sido miocardiopatía post infarto y el infarto a repetición.

La localización inicial del infarto no tiene valor pronóstico.

Los factores determinantes de la cronicidad del post infarto son sensiblemente los mismos que provocan mayor mortalidad y ellos pueden resumirse en los siguientes: mayor edad del enfermo, la miocardiopatía post infártica, el infarto a repetición, la hipertensión grave, la obesidad acentuada, la diabetes y acentuando también como factores de cierta trascendencia el abuso del tabaco y el sedentarismo excesivo.

Para finalizar podemos afirmar que no existen elementos de certeza para valorar el pronóstico remoto de aquellos enfermos que han pasado la fase aguda de la necrosis del miocardio. Evidentemente la mayor juventud del paciente y la ausencia de fenómenos cardiovasculares nos permiten esperar un curso alentador pero no podemos asegurar en forma categórica que no puede sobrevenir un nuevo infarto y la muerte súbita del enfermo.

A la inversa los pacientes de mayor edad y la aparición de fenómenos de déficit miocárdico y coronario son de pronóstico severo que reduce en forma notoria el ciclo vital del paciente.



# LA BIOPSIA PULMONAR PERCUTANEA. EXPERIENCIA CON EL INSTRUMENTAL DE STIG RADNER

Prof. Dr. FIDEL SCHAPOSNIK, Dr. RUBÉN CALAFELL, Prof. Dr. RUBÉN LAGUENS

La biopsia pulmonar percutánea constituye un procedimiento práctico y de gran simplicidad para el diagnóstico de las afecciones difusas de ese órgano; es útil, asimismo, para el estudio histológico de procesos localizados, con emplazamiento periférico.

La práctica de la biopsia de pulmón fue iniciada por Menetrier (1886) y Krönig (1887), para el diagnóstico del cáncer, utilizando para ello la aspiración a través de agujas de calibre adecuado. El método fue abandonado por el peligro de complicaciones y la posibilidad de siembras metastáticas en el trayecto de la punción.

Con el advenimiento de la aguja hendida de Vim-Silverman, la biopsia pulmonar adquirió nueva vigencia, y en 1954 Dutra y Geraci publicaron tres casos cuyo diagnóstico fue asegurado mediante ese procedimiento. A partir de entonces la biopsia se generalizó y en la actualidad pasan de dos millares los casos publicados.

Los instrumentos más empleados son la aguja de Vim-Silverman, la de Menghini y las agujas comunes de aspiración. Un avance notable de la técnica se debe a Stig Radner, de Lund (Suecia), quien creó un sencillo instrumental, que a nuestro entender, supera en la calidad del material obtenido, a los procedimientos anteriores. Este autor realizó 125 biopsias (12), observando, como únicas complicaciones, algunos casos de hemoptisis fugaces y 5 casos de neumotórax fácilmente reversibles, en pacientes enfisematosos.

Con el instrumental de Radner y siguiendo su técnica que uno de nosotros (F. S.) aprendió personalmente del autor, hemos realizado 40 biopsias, comprobando la superioridad del método.

*Indicaciones:* La biopsia percutánea de pulmón está indicada, fundamentalmente, para el diagnóstico de las neumopatías difusas de causa desconocida, es decir, cuya etiología no puede ser esclarecida por otros procedimientos pa-

raclínicos. Se incluyen en esta categoría las siguientes afecciones:

Hemosiderosis.  
Granulomatosis de Wegener.  
Neumonitis intersticial descamativa.  
Neumonitis intersticial linfocítica.  
Síndrome de Hamman Rich.  
Neumopatía por inhalación de "spray" para cabello.  
Neumopatía por inhalación de aceites minerales.  
Microlitiasis alveolar.  
Proteinosis alveolar.  
Tuberculosis miliar.  
Micosis.  
Linfangitis carcinomatosa.  
Linfomas.  
Carcinomatosis alveolar.  
Histiocitosis X (granuloma eosinofílico).  
Angiítis granulomatosa alérgica de Churg-Strauss y sus variantes.  
Sarcoidosis.  
Neumoconiosis.

En los procesos localizados, la biopsia transparietal es factible cuando la lesión, tumoral o no, alcanza un diámetro de por lo menos 3 cm, y se desarrolla en la zona periférica del pulmón, a menos de 9 cm de la superficie.

Además de las enfermedades mencionadas, la biopsia pulmonar nos ha resultado útil para el estudio del pulmón urémico, de la membrana surfactante y de estructuras ultramicroscópicas.

*Contraindicaciones:* Está proscripta la biopsia en:

Insuficiencia cardiorrespiratoria grave.  
Discrasias sanguíneas.  
Hipertensión pulmonar (posibilidad de hemoptisis importantes).  
Hidatidosis (riesgo de siembras).  
Síndrome de Goodpasture.

*Complicaciones:* Las más comunes, son:

Neumotórax, generalmente de resorción espontánea.  
Enfisema subcutáneo.  
Hemotórax.  
Hemoptisis.  
Implantación metastática.

En la tabla siguiente hemos recopilado las biopsias pulmonares publicadas, especificando el método empleado, los resultados logrados y las complicaciones sobrevenidas:

*Metodología:* Se utilizó el instrumental de Radner, consistente en:

- a) Lanceta para incisión.
- b) Microfórceps (Fig. 1).

La biopsia se realiza por vía percutánea, escogiendo la zona más cercana al proceso que se investiga o al área pulmonar que exhibe, radiológicamente, lesiones más profundas. En los procesos difusos, se prefiere el 8º y 9º espacio intercostal, en la línea medioclavicular o axilar posterior.

Los pacientes son premedicados con morfina-atropina. Previa antisepsia con Merthiolate, se infiltra con procaína al 1 % el trayecto de la punción; luego se practica una incisión mínima con la lanceta en forma de balloneta, que penetra por encima del borde superior de la costilla, deteniéndose en el tope representado por la rama recta.

A través de la pequeña incisión se introduce el fórceps con suaves movimientos de rotación, penetrando hasta que se percibe la resistencia elástica ofrecida por el pulmón y la pleura visceral. Se fuerza la entrada en el perénquima, lo que ocurre entre 3 y 5 cm. de profundidad. Se abre entonces la pinza como lo muestra la figura 2, se introduce unos centímetros más, se cierra el microfór-

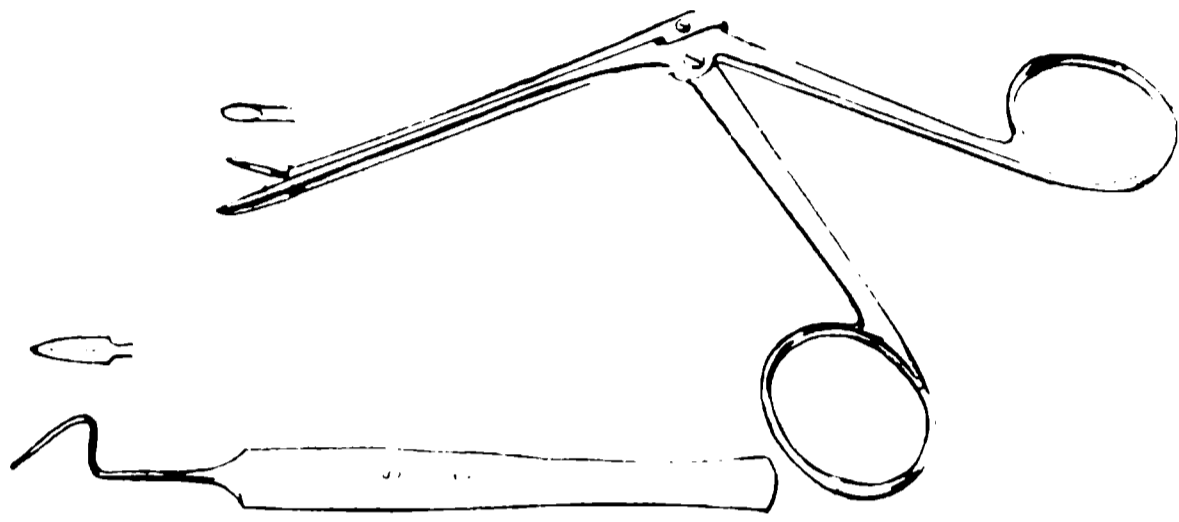


Fig. 1

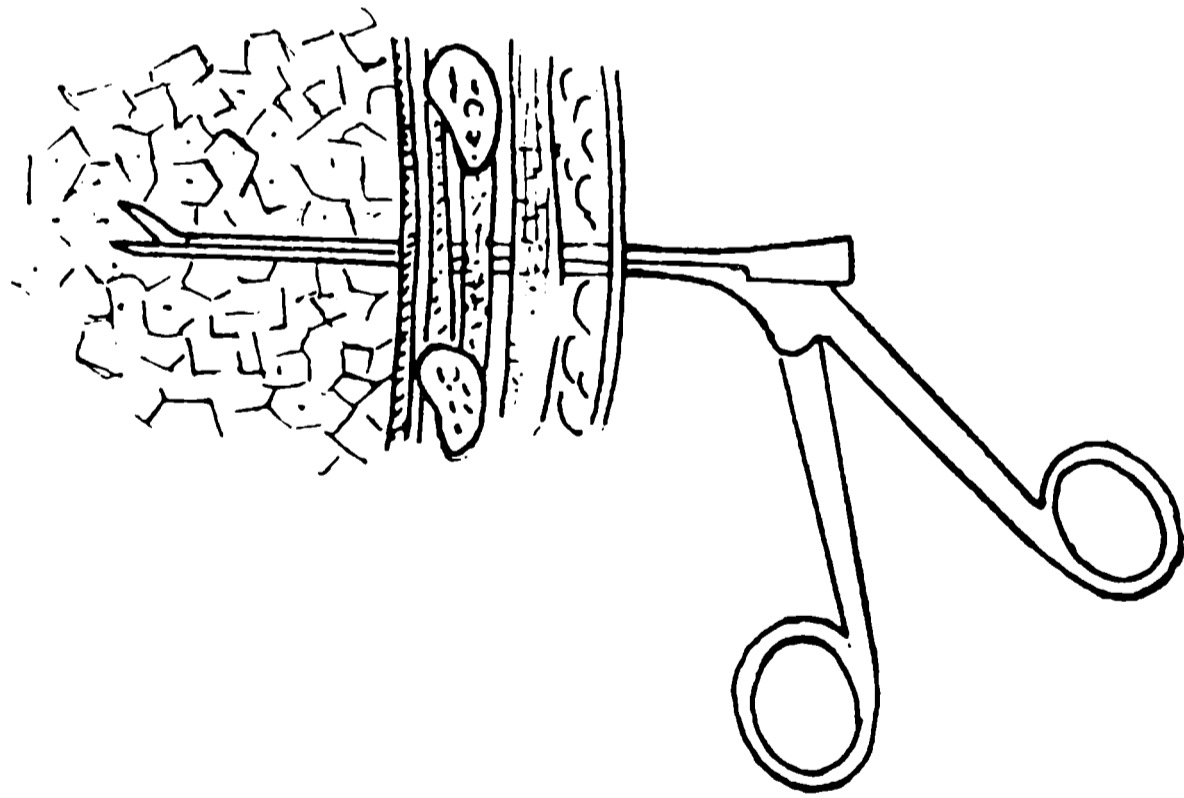


Fig. 2

(S. RADNER).

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Instrumental</i>	<i>Tejido pulmonar %</i>	<i>Número de complicaciones</i>
Adamson	1967	62	Vim - Silverman	63	15
Aronovitsch	1963	48	Vim - Silverman	60	7
Castelain	1968	80	Vim - Silverman	76	—
Dutra	1954	3	Vim - Silverman	100	1
Fontana	1970	100	Aguja de aortografía	78	33
Frenzel	1969	86	Aguja - aspiración	71	11
Grunze	1966	82	Aguja - aspiración	49	—
Hausser	1965	320	Vim - Silverman	92	25
Krumholz	1966	60	Vim - Silverman	75	15
Lalli	1967	50	Aguja - aspiración	72	30
Lauby	1965	520	Aguja - aspiración	50	56
Manfredi	1963	16	Vim - Silverman	73	21
Maruf	1965	140	Vim y Menghini	57	28
Miller	1960	10	Vim - Silverman	100	3
Morawetz	1967	115	Menghini y aspiración	64	6
Remé	1963	115	Aguja - aspiración	70	—
Rüttimann	1967	97	Aguja - aspiración	61	6
Radner	1967	125	Fórceps Radner	100	5
Sabour	1960	137	Vim - Silverman	100	1
Sarin	1959	9	Vim - Silverman	100	1
Schiessle	1962	55	Menghini y Vim	60	7
Smith	1964	61	Vim - Silverman	64	37

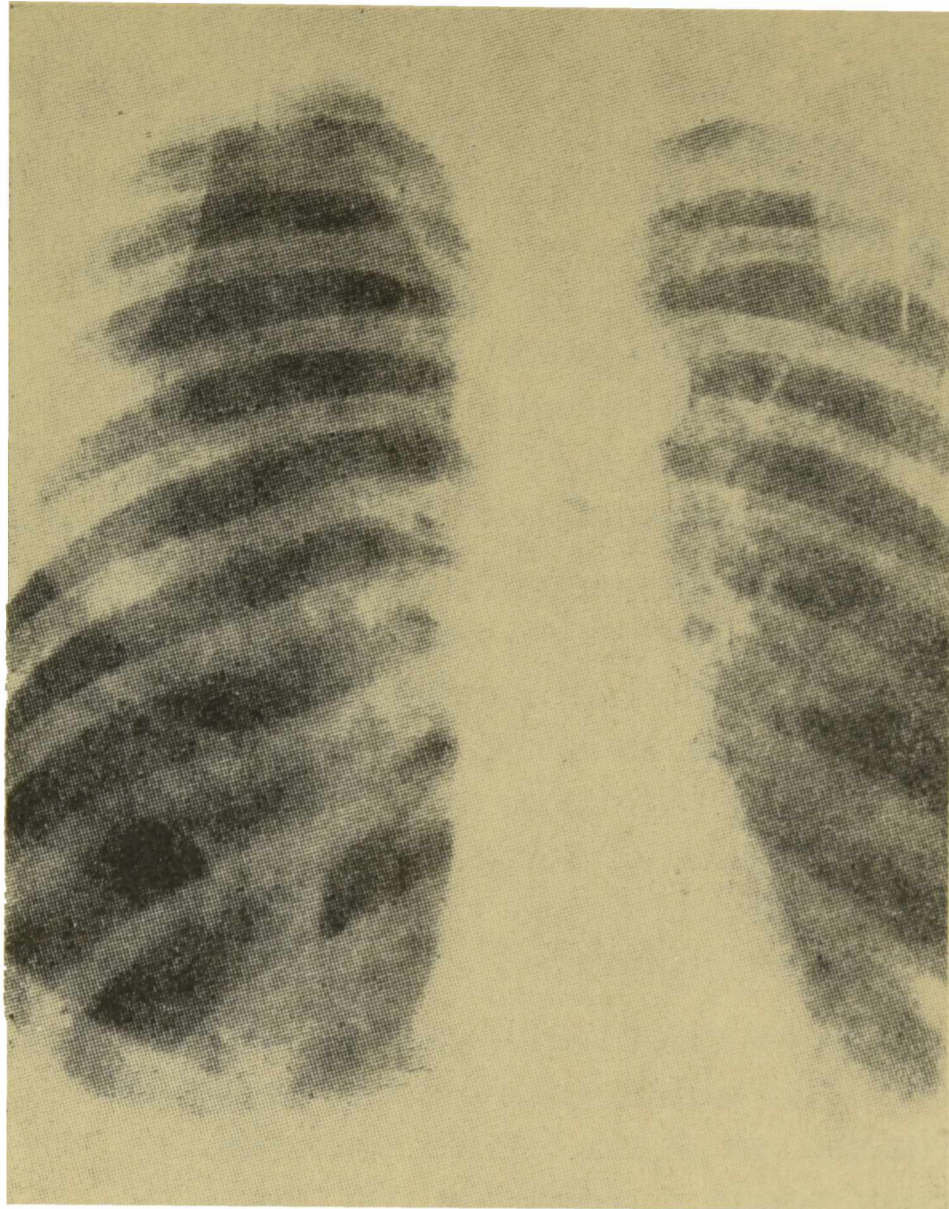


Fig. 3

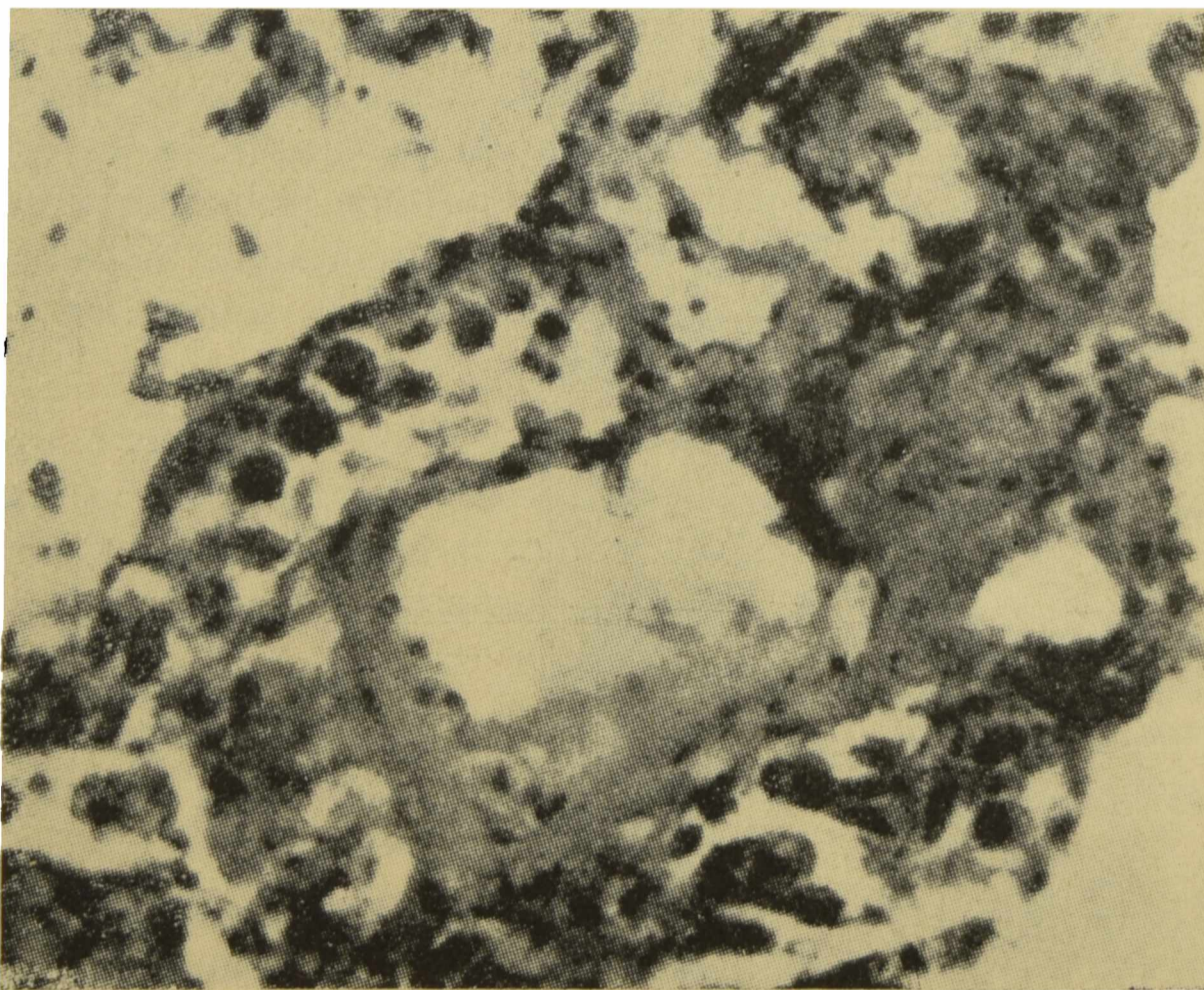


Fig. 4

ceps y, después de girarlo 180°, se lo retira.

No es necesario suturar la incisión, aplicándose simplemente una pequeña compresa de gasa que se retira al día siguiente. El paciente permanece 3 horas en decúbito lateral sobre el sitio de la toma, para prevenir el neumotórax. Ese mismo día, o el siguiente, se practica una radiografía de control.

La muestra obtenida es colocada en formol al 10 %, para microscopía óptica; se la incluye en parafina y, practicados los cortes, se colorea con hematoxilina-eosina y tricrómico de Gomorri; para la observación de fibras elásticas, se utiliza aldehído fucsina, y para reticulina, coloración argéntica.

En los casos en los cuales se efectuó el estudio ultramicroscópico, se realizó la fijación en ácido ósmico, inclusión en epoxirresina y coloración con citrato de plomo y permanganato de potasio.

*Resultados:* El trozo de tejido pulmonar obtenido con este procedimiento, es suficiente, por su tamaño, para estudios de microscopía óptica y electrónica, aunque en general preferimos extraer, por la misma incisión, dos fragmentos del órgano dirigiendo el fórceps en distintas direcciones.

Las complicaciones registradas consisten, fundamentalmente, en algunos casos de neumotórax fácilmente reversibles, y hemoptisis de escasa significación. El dolor post-operatorio es mínimo y cede con los analgésicos comunes. Aunque preferimos que los enfermos permanezcan 24 horas internados para detectar la aparición de complicaciones, en los casos ambulatorios permitimos a los pacientes regresar a sus hogares después de 3 horas de reposo.

En la fig. 3 puede verse la magnitud del neumotórax sobrevenido en un pa-

ciente. Fue bien tolerado y su resorción ocurrió en pocos días.

Sobre la base de nuestra experiencia, estimamos que la biopsia pulmonar percutánea, realizada con el instrumental de Radner, ofrece ventajas sobre los otros procedimientos utilizados. Los fracasos en la obtención de material útil, son menores que los registrados con las agujas de aspiración, la de Vim-Silverman y sus variantes.

Sólo en dos casos la toma fue insuficiente, recogiendo tejido subpleural. Ello ocurrió cuando iniciamos esta serie de biopsias e influyó, seguramente, el temor de penetrar muy profundamente en el seno del parénquima pulmonar. A medida que acumulamos mayor experiencia, la introducción del fórceps fue profundizada, teniendo en cuenta la tendencia del pulmón a dejarse deprimir sin que se logre perforar su superficie. La penetración se logra cuando se presiona con suficiente fuerza.

La cantidad de tejido que aprisiona el fórceps, supera a los pequeños cilindros conseguidos con las diversas agujas en uso. Ello se explica porque la extremidad profunda del cilindro que se introduce en la aguja, se separa difícilmente del tejido pulmonar en el que asienta. El parénquima pulmonar no es friable como los parénquimas hepáticos o renal, donde aquellas agujas son de gran utilidad.

Las fig. 4 y 5 corresponden a una linfangitis carcinomatosa perivascular descubierta por la biopsia, en un paciente en el que sospechó sarcoidosis.

Las fig. 6 y 7 muestran un ejemplo de angeítis granulomatosa alérgica de Churg y Strauss, diagnóstico no sospechado antes de la biopsia.

Las fig. 8, 9 y 10 corresponden a un pulmón urémico y demuestran la exis-

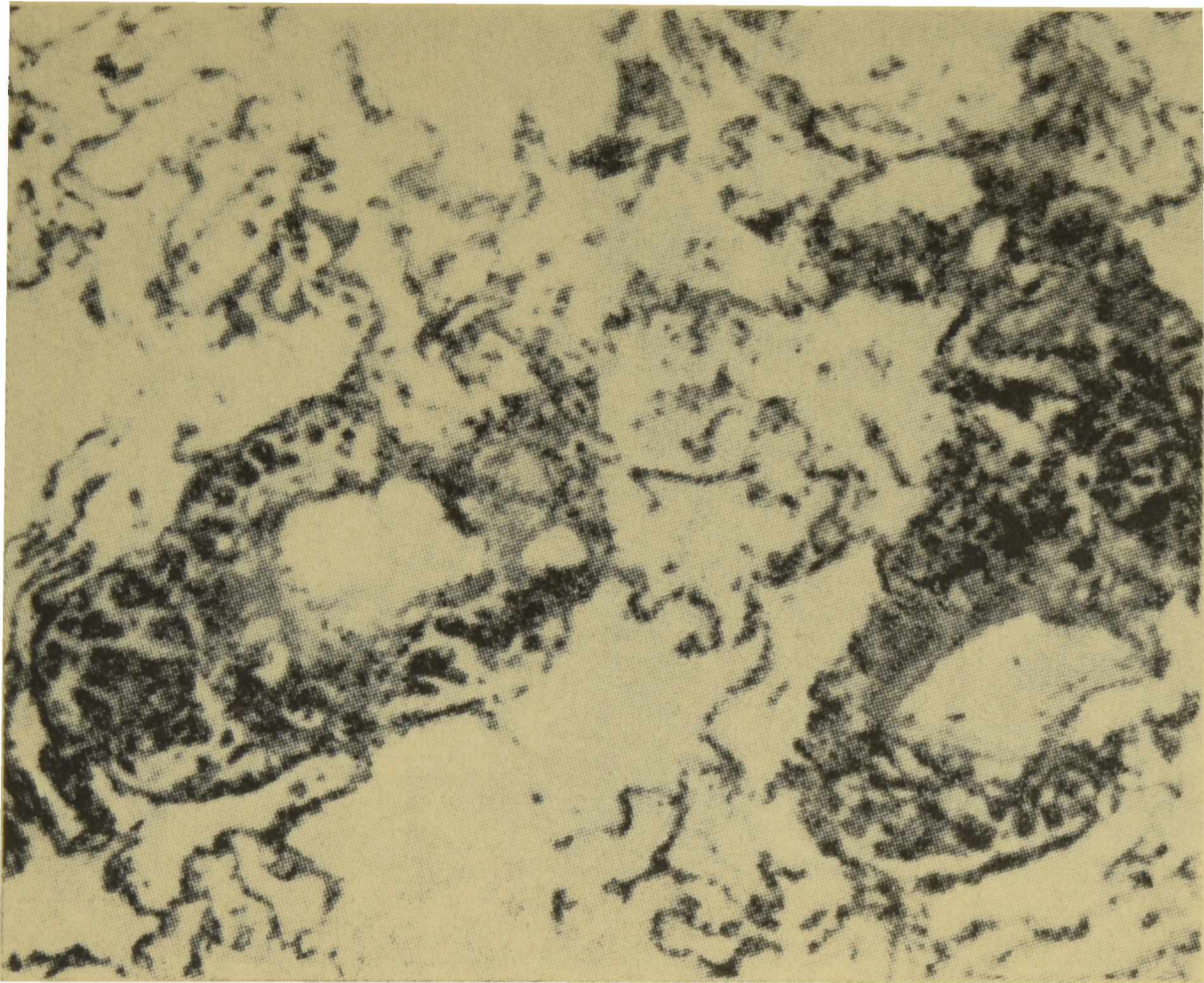


Fig. 5

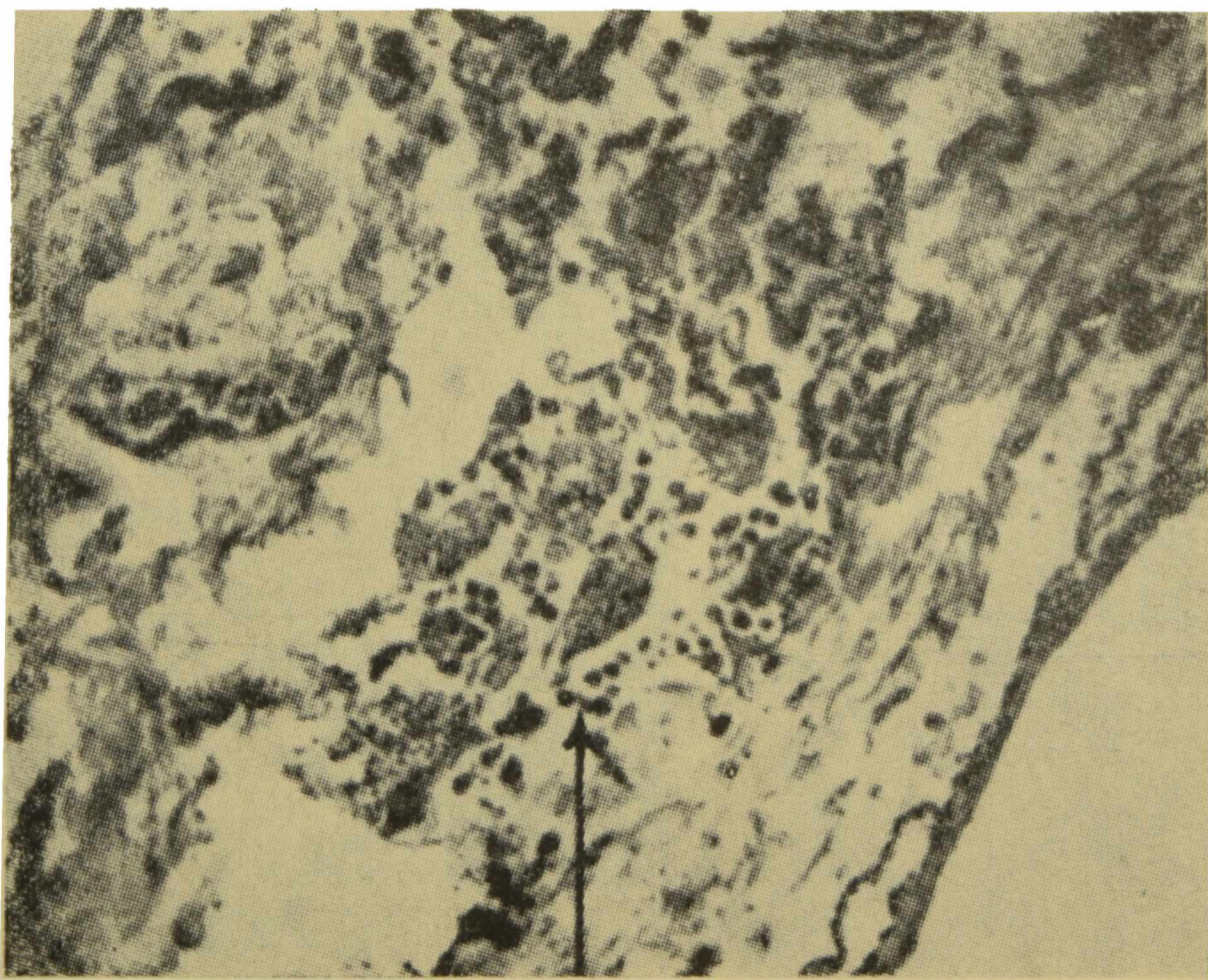


Fig. 6

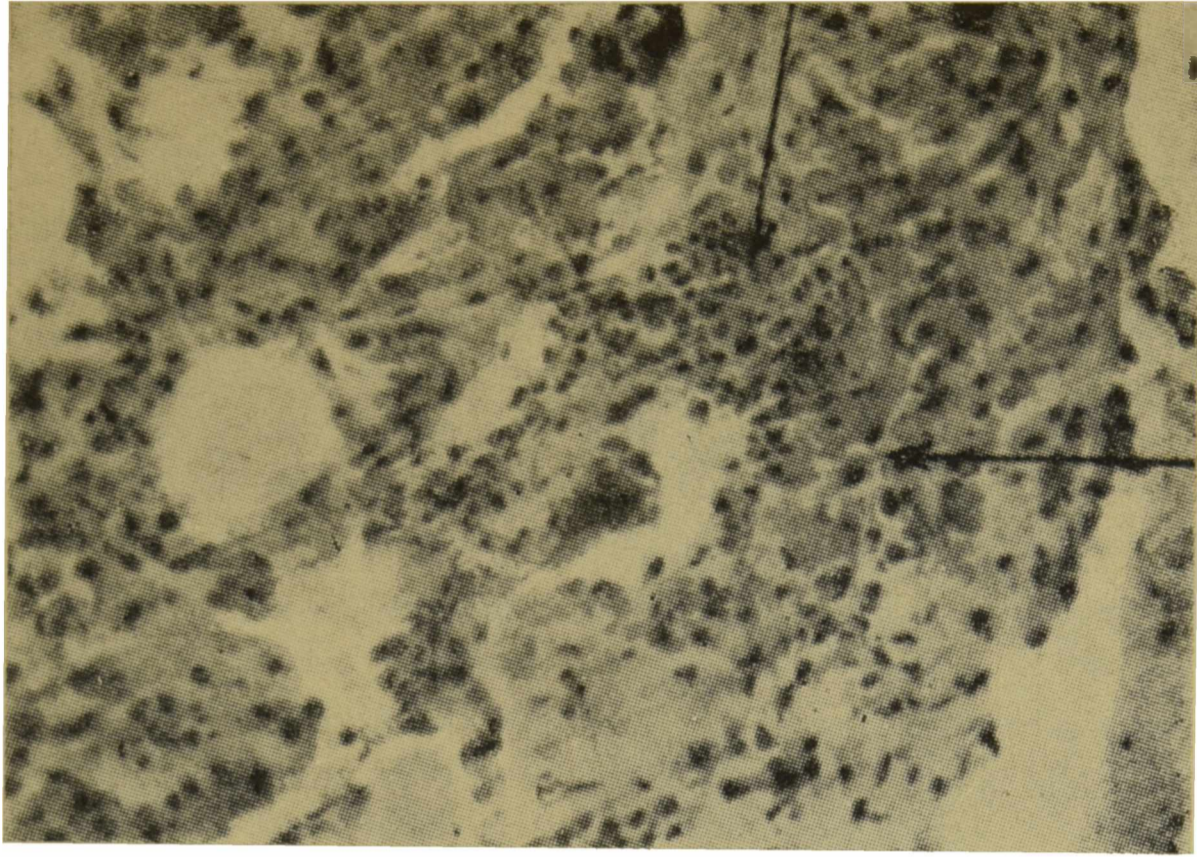


Fig . 7

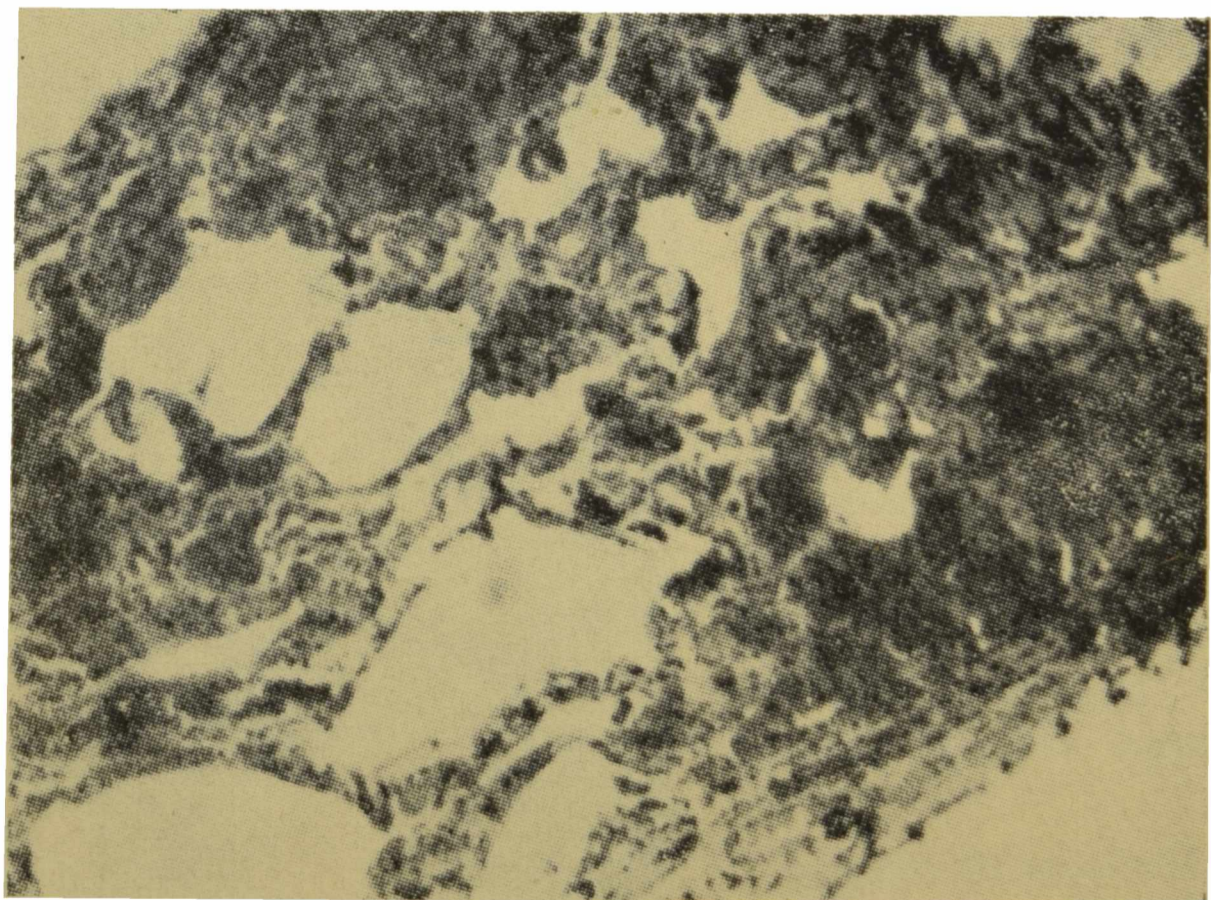


Fig. 8



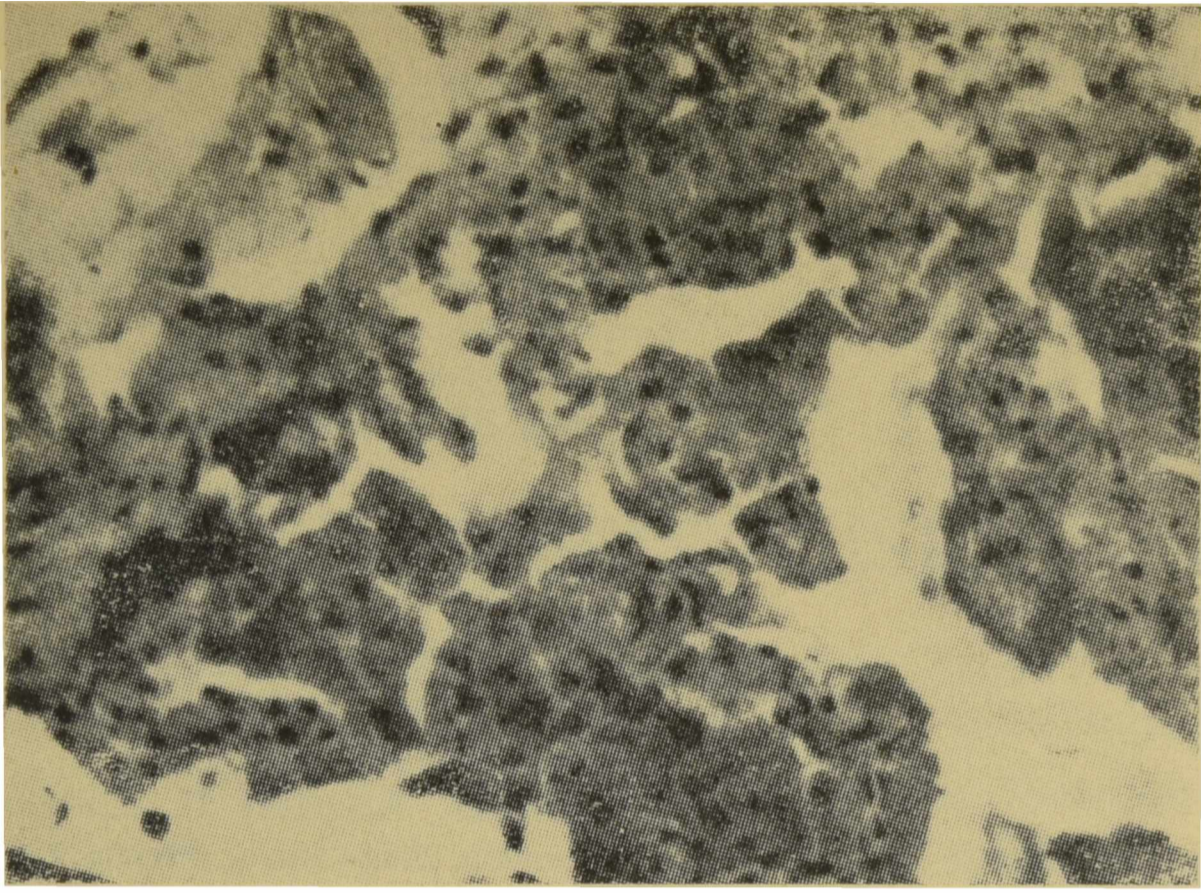


Fig. 9

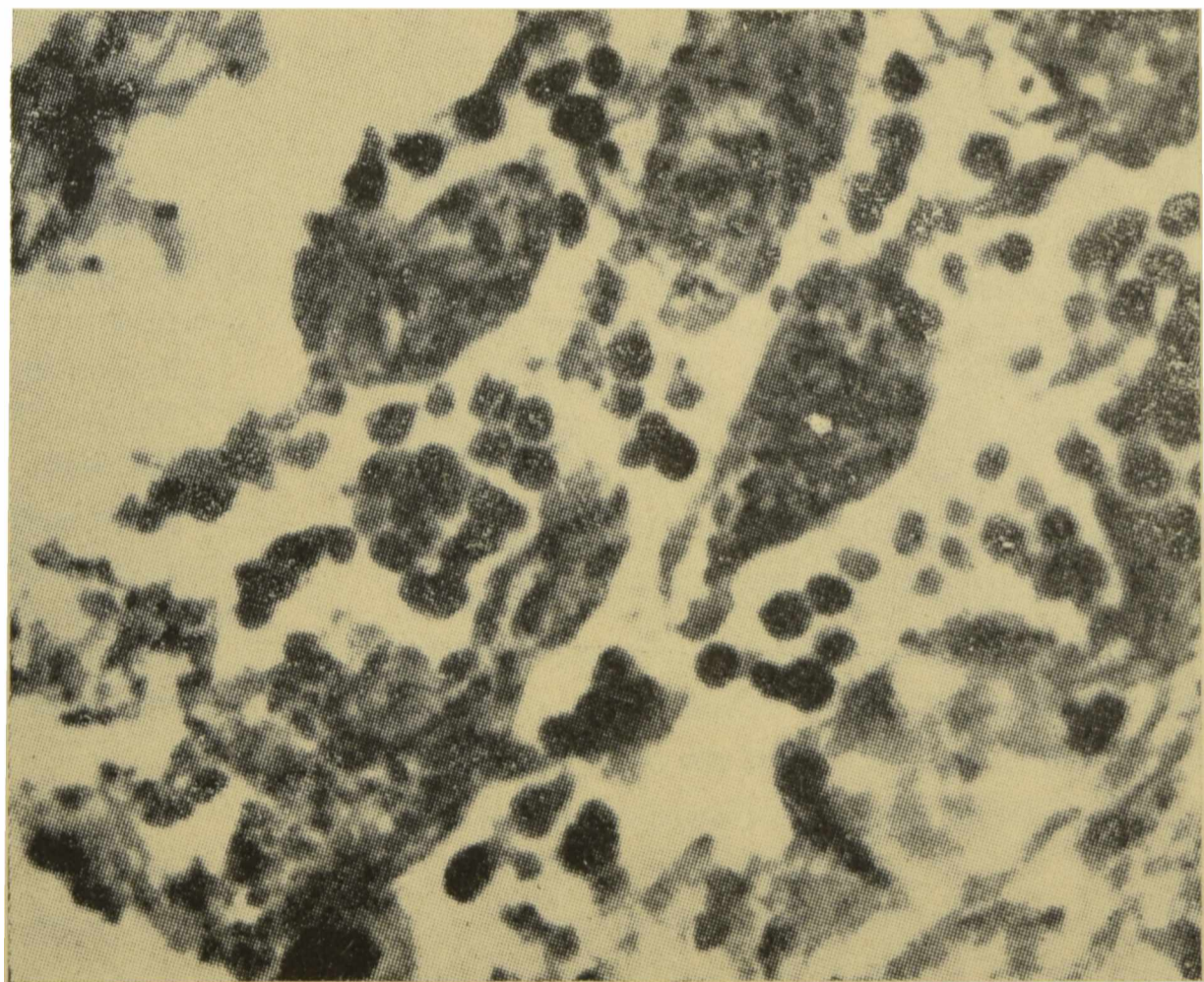


Fig. 10

tencia de infiltrados alveolares, y presencia de macrófagos con hemosiderina citoplasmática.

*Resumen:* Se relata la experiencia de los autores en 40 pacientes en los cuales se realizó la biopsia percutánea de pulmón con el instrumental de Stig Radner. Se describen la técnica e indicaciones de la biopsia pulmonar.

Se discuten las posibilidades de este procedimiento en el estudio histológico (microscopía óptica y electrónica) de las lesiones pulmonares en diversas enfermedades.

Se logró tejido pulmonar satisfactorio para el diagnóstico, en 38 casos (95%). No hubo mortalidad. En algunos casos se observó neumotórax y hemoptisis, sin gravedad.

Se ejemplifican algunos hallazgos de microscopía óptica.

*Summary:* This report concerns the experience of the Authors in 40 patients with the percutaneous lung biopsy with Stig Radner's instruments. The technique and indications of the lung biopsy are described.

The possibilities of this procedure in the histological (optic and electronic microscopy) study of lung lesions in several diseases are discussed.

Pulmonary tissue satisfactory for diagnosis was obtained in 38 cases (95%). There were no deaths. Pneumothorax and discrete bleeding occurred in some cases, none being serious.

Some findings by optical microscopy are reported.

## BIBLIOGRAFIA

1. ADAMSNO, J. S., BATES, J. H., *Percutaneous needle biopsy of the lung*. Arch. Int. Med., 119:164, 1967.
2. ANDERSEN, H. A., FONTANA, R. S., SANDERSON, D. R., HARRISON, E. G., *Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease: results in 300 cases*. Med. Clin. North Amer., 54:951, 1970.
3. ANDERSON, A. E. ET AL, *Eosinophilic granuloma of the lung*. Arch. Int. Med., 103:966, 1966.
4. BADER, M. E. BADER, R. A., *The alveolar capillary block syndrome*. Amer. J. Med., 24:493, 1958.
5. BORLENGHI, R., BARREDO, C., *La punción pulmonar diagnóstica*. Prensa Univers., 1969:4589.
6. CASTELAI, G., CASTELAIN C., *La cytoponction transparietale en pneumonologie*. Presse Méd., 76:969, 1968.
7. DE ALL y colb., *Biopsia de pulmón*. Día Méd., 36:122, 1964.
8. FERRARI, M., OCHNINGER, C., IBAÑRA, J. P., *Aparato respiratorio*. Edit. Intermedica, Buenos Aires, 1966.
9. FONTANA, R. S., MILLER, W. E., BEABOUT, J. W., PAYNE, S., HARRISON, E. G., *Transthoracic needle aspiration of discrete pulmonary lesions: experience in 100 cases*. Med. Clin. North Amer., 54:961, 1970.
10. FRENZEL, H., TRESKE, U., v. WICHERT, P., *Resultados y hallazgos citológicos en la punción intratorácica*. Med. Klin. arg., 9:36, 1969.
11. MANFREDI, F., KRUMHOLZ, R., *Percutaneous needle biopsy of the lung in evaluation of pulmonary disorders*. J. A. M. A., 198:1198, 1966.
12. RADNER, S., *Perkutan mikrobiopsi vid generaliserad lungsjukdom*, Särtryck ur Nordisk Med., 77:196, 1967.
13. RUBIN, E. H., SIEGELMAN, S. S., *The lungs in systemic diseases*. Ch. C. Thomas. Springfield, U. S. A., 1969.

# ESPECIFICIDAD DE LOS SINTOMAS DE LA LITIASIS VESICULAR

Prof. Dr. FIDEL SCHAPOSNIK, Dres. EDUARDO ACEBAL, MIGUEL SALVIOLI

Pese a la frecuencia de la litiasis vesicular, los estudios dirigidos a esclarecer aspectos clínicos de esta enfermedad, son muy escasos. Por extrapolación de los datos estadísticos referentes a países con características similares a las de Argentina, puede calcularse en más de un millón el número de personas que padece litiasis en nuestro país. Se trata de cifras aproximativas, puesto que no existen encuestas epidemiológicas masivas, en grupos seleccionados de población, que permitan establecer la cantidad de individuos que tienen litiasis vesicular asintomática.

Desde la forma silenciosa —que constituye un hallazgo casual, radiológico, quirúrgico o necrópsico— hasta los síndromes dolorosos típicamente biliares, existe un amplio espectro de manifestaciones, que ha sido imputado a la litiasis pero que no siempre desaparece tras la colecistectomía.

Se acepta que la litiasis vesicular en sí no posee síntomas específicos, haciéndose ostensible clínicamente cuando se

produce la migración de los cálculos (obstruyéndose intermitentemente la evacuación vesicular) o se superpone una infección. No obstante ello, corrientemente se considera como un rasgo bastante característico de esta enfermedad, el síndrome de dispepsia hiposténica biliar, en el que se destacan las digestiones laboriosas, eructos, flatulencias, distensión postprandial, intolerancia para frituras, guisados, huevos, grasas y chocolate, constipación o diarrea, cólicos intestinales y jaqueca.

Es indudable que existen casos de litiasis vesicular que se asocian a este tipo de dispepsia; lo prueba el hecho que ocasionalmente ella desaparece con la extirpación vesicular. Pero estos ejemplos son los menos, y es muy común que después de la operación subsistan los síntomas, así como también es frecuente que el mismo síndrome dispéptico se encuentre en sujetos en los cuales la exploración no halla anomalías funcionales u orgánicas de las vías biliares.

El hallazgo colecistográfico de litiasis no implica que ésta sea responsable

de los síntomas que aquejan al paciente. Las perturbaciones motoras del sistema esfinteriano colédoco-duodenal, pueden determinar manifestaciones similares a las de la litiasis vesicular y es imposible distinguir preoperatoriamente, a cuál de estas situaciones responden los síntomas; pero la persistencia de ellos con iguales características o con mayor intensidad, permite establecer retrospectivamente, el diagnóstico de disquinesia biliar.

De igual manera, la reaparición de los síntomas existentes antes de la operación puede obedecer a la presencia de enfermedades concomitantes, que pasan inadvertidas cuando el clínico, satisfecho con el hallazgo radiológico de la litiasis que, al parecer, explica el cuadro clínico, no ahonda la exploración del enfermo. Debe tenerse en cuenta que entre los 55 y 64 años de edad, 15 % de la población es portadora de litiasis vesicular; y que en este grupo de edades se halla también, con gran frecuencia, una nutrida patología asociada: úlcera gástrica o duodenal, prolapso de la mucosa gástrica en el duodeno, divertículos duodenales y colónicos, hiposecreción gástrica, hernia hiatal, parasitosis intestinal, alergia alimentaria, colon irritable, etc.

Para aclarar estos hechos, desde hace más de 15 años venimos realizando un estudio prospectivo, a fin de establecer la confrontación de los síntomas que presentan los pacientes con litiasis vesicular comprobada radiológica o quirúrgicamente, con los sujetos en los cuales la radiología muestra una vesícula radiológica y funcionalmente normal, y los pacientes portadores de disquinesia biliar sin litiasis.

Todos ellos concurrieron a la consulta por presentar crónicamente manifestaciones clínicas aparentemente debidas a padecimientos del árbol biliar.

*Metodología.* — Fueron seleccionados 881 pacientes que satisfacían todos los parámetros clínicos y radiológicos planeados en este estudio. Respecto de los hallazgos colecistográficos, se establecieron 9 grupos con la siguiente frecuencia:

Litiasis vesicular:	247 casos
Disquinesia:	191 casos
“Normales”:	443 casos

Todos ellos fueron objeto de un exhaustivo examen clínico, practicándoseles colecistografía bucal o venosa y radiología seriada gastroduodenal y colónica; en la mayoría se efectuó la exploración funcional gástrica y biliar, análisis coproparasitológico y hematológico de rutina. Sistemáticamente se realizó una encuesta destinada a valorar la incidencia de los síntomas que habitualmente se imputan a la litiasis vesicular.

Los 3 grupos (litiásicos, disquínéticos y sujetos con la vesícula normal) fueron desdoblados en dos categorías:

- a) Pacientes en los cuales todos los estudios realizados no demostraron la existencia de enfermedades que explicasen los síntomas presentes.
- b) Enfermos en los cuales se halló alguna patología asociada.

## RESULTADOS

1. *Sujetos sin patología asociada.* Analizaremos en primer término la distribución de los síntomas en pacientes sin patología asociada, de acuerdo con su estado vesicular (cuadro 1):

Este grupo es el más importante para evaluar la especificidad de los síntomas de la litiasis vesicular, puesto que las manifestaciones presentes no pueden ser atribuidas a otra patología concomitante.

TABLA I

DISTRIBUCION DE LOS SINTOMAS, SEGUN ESTADO VESICULAR  
PACIENTES SIN PATOLOGIA ASOCIADA

Síntomas	Vesícula normal		Litiasis		Disquinesia	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Náuseas .....	228	79,4	163	94,2	96	78,5
Vómitos .....	49	17,1	29	16,8	33	26,8
Ardor .....	80	27,9	88	50,8	25	20,3
Pirosis .....	97	33,8	74	42,8	41	33,3
Reg. ácidas .....	43	15	32	18,5	21	17,1
Eructos .....	12	4,2	11	6,3	5	4,1
Flatulencia .....	24	8,4	23	13,3	11	8,9
Distens. post. prand. ....	32	11,1	26	15,0	13	10,6
Exonerac. intestinal .....	47	16,4	23	13,3	22	17,9
Cólicos .....	209	72,8	108	62,4	80	65,0
Dolor .....	3	1,0	49	28,	—	—
TOTAL PACIENTES ..	287		173		123	

1. *Dolor*. En este síntoma se consideró conjuntamente el clásico cólico hepático y el dolor subcostal derecho no específico, sin las propagaciones características (cólico menor). Ambos se observaron con mayor frecuencia en los litiasicos, predominando en ellos el típico cólico vesicular; pero su incidencia fue asimismo elevada en los otros 2 grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos disquinéticos y los portadores de vesícula morfológica y funcionalmente normal, desde el punto de vista radiológico.

En este sentido, nuestra experiencia es similar a la de Hinkel y Moller (1957), radiólogos que estudiaron los síntomas presentes en 1.000 sujetos enviados para colecistografía. Hallaron que

el antecedente de cólicos menores y de ictericia era tan frecuente en sujetos con colecistografía normal como en litiasicos. En cuanto al clásico cólico hepático, lo observaron en 21% de los litiasicos y en 7,2% de sujetos con vesícula normal. En el estudio realizado por estos autores, no se verificó, simultáneamente, el estado radiológico gastroduodenal y colónico, así como otros parámetros considerados en nuestra investigación.

2. *Náuseas*. Este síntoma se observó con mayor asiduidad en sujetos con disquinesia biliar y con menor frecuencia en litiasicos y "normales".

3. *Vómitos*. La presentación de este síntoma fue muy elevada en sujetos litiasicos, y mucho menor en disquinéticos y "normales".

TABLA 2 DISTRIBUCION DE LA PATOLOGIA ASOCIADA

Patología asociada	Normales		Disquinesia		Litiasis	
	Nº	%	Nc	%	Nc	%
Divertículo de duodeno .....	2	1,18	—	—	10	11,63
Duodenitis .....	45	26,47	15	19,23	4	4,65
Litiasis salival .....	—	—	1	1,28	—	—
Úlcera de duodeno .....	28	16,47	15	19,23	15	1,44
Litiasis renal .....	1	0,59	—	—	5	5,81
Divertículo de colon .....	9	5,29	3	3,85	13	15,12
Hernia hiatal .....	26	15,29	4	5,13	17	19,77
Neoplasia gástrica .....	1	0,59	1	1,28	2	2,33
Neoplasia de colon .....	1	0,59	—	—	1	1,16
Úlcus gástrico .....	9	5,29	6	7,69	5	5,81
Poliposis de delgado .....	—	—	—	—	1	1,16
Prolapso mucoso .....	11	6,47	4	5,13	11	12,79
Dólico color .....	2	1,18	1	1,28	—	—
Divertículo esofágico .....	1	0,59	1	1,28	—	—
Jaqueca .....	24	14,12	16	20,51	1	1,16
Girdiasis .....	3	1,76	3	3,85	—	—
Ptosis colónica .....	1	0,59	1	1,28	—	—
Sigmoiditis .....	1	0,59	—	—	—	—
Estómago en cascada .....	1	0,59	1	1,28	—	—
Adenomatosis vesicular .....	—	—	3	3,85	—	—
Gastritis .....	2	1,18	1	1,28	—	—
Divertículo gástrico .....	1	0,59	—	—	—	—
TOTAL PACIENTES .....	170	100	78	100	86	100

4. *Dispepsia hiperesténica.* Los ardores, pirosis y regurgitaciones ácidas, integrantes del síndrome de dispepsia hiperesténica, predominaron moderadamente en los pacientes con litiasis vesicular. Hay que tener presente que estos síntomas pueden hallarse en pacientes con hiposecreción gástrica; en este caso son imputables al reflujo de bilis y jugo pancreático al estómago en primer lugar, y por incompetencia cardial, al esófago en segundo término. Estos he-

chos han sido probados por Capper y Col. (1967) mediante el estudio de la secreción gástrica con el test de la histamina aumentada, y el test de la regurgitación pilórica. Su investigación probó que, con estas 2 técnicas, la hiposecreción gástrica se observa en aproximadamente la mitad de los litiásicos, y el reflujo del contenido duodenal al estómago, en 88 % de esos pacientes. La regurgitación de contenido duodenal al estómago ocasiona una gastritis crónica.

Davenport (1965) ha demostrado que la bilis y otras sustancias detergentes, tienen un efecto lesivo sobre el epitelio gástrico, produciendo una irritación química crónica. Cabe destacar que Henning (1934) había hallado elevada frecuencia de gastritis en la gastroscopía de pacientes con litiasis y el mismo hecho había sido comprobado mediante biopsias gástricas por Joske (1955).

Sin embargo en el estudio mencionado de Capper y Col. no se ha confrontado la frecuencia de la dispepsia hiperesténica en la litiasis, con la observada en sujetos con vesícula radiológicamente normal. Nuestra investigación demuestra que, cuando se comparan ambos grupos, la diferencia estadística no es muy significativa. Por tal motivo, aún aceptando que la perturbación funcional del píloro explique la dispepsia presente en la litiasis vesicular, debe admitirse de acuerdo con nuestro estudio, que esa

misma perturbación se halla con frecuencia casi igual en sujetos no litiásicos.

5. *Dispepsia flatulenta.* Este síndrome incluye la sensación de distensión excesiva, prandial o postprandial, aerofagia, eructos, flatulencia y digestión laboriosa para ciertos alimentos (grasa, frituras, guisados, chocolate, etc.) Se lo denomina asimismo dispepsia biliar o hiposténica. En nuestra experiencia, los eructos y la flatulencia predominaron ligeramente en la litiasis vesicular, sin mostrar diferencias estadísticamente importantes en los disquinéticos y "normales". La distensión excesiva postprandial tuvo una incidencia ligeramente mayor en los pacientes con disquinesia biliar y en los portadores de vesículas radiológicamente normales.

2. *Pacientes con patología asociada.* Todo estudio que pretenda aclarar la especificidad de los síntomas de una afección biliar, tiene necesariamente que

DISTRIBUCION DE LOS SINTOMAS SEGUN ESTADO VESICULAR  
PACIENTES CON PATOLOGIA ASOCIADA

Síntomas	Vesícula normal		Litiasis		Disquinesia	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Dolor .....	132	84,6	71	96,--	63	92,6
Náuseas .....	31	19,9	13	17,6	16	23,5
Vómitos .....	40	25,6	33	44,6	18	26,5
Ardor .....	75	48,1	40	54,1	36	52,9
Pirosis .....	48	30,8	16	21,6	19	27,9
Reg. ácidas .....	16	10,3	5	6,7	5	7,4
Eructos .....	26	16,7	11	14,9	8	11,8
Flatulencia .....	16	20,3	13	17,6	9	13,2
Distens. post. prand. ....	28	17,9	13	17,6	17	25,0
Exonerac. intestinal .....	117	75,--	41	55,4	58	85,3
Cólicos .....	2	1,3	13	17,6	—	—
TOTAL PACIENTES .....	156		74		68	

contemplar la posibilidad de que otras enfermedades sean responsables del cuadro clínico o participen en él. A su vez, la separación de los grupos con y sin patología asociada permite una información complementaria; si la enfermedad coexistente influye o no en el determinismo de los síntomas o imprime variantes a los mismos.

En nuestro estudio este grupo incluyó 298 sujetos, con la siguiente discriminación:

	Casos
Pacientes con litiasis vesículas	74
Pacientes disquinéticos	68
Vesícula "normal"	156

En el cuadro 2 se detalla la afección asociada al hallazgo colecistográfico, con la frecuencia absoluta y porcentual.

En el cuadro 3 se expone la distribución de los síntomas según los hallazgos colecistográficos, en los sujetos con patología asociada.

1. *Dolor*. Se manifestó con frecuencia ligeramente mayor en la litiasis vesicular con respecto a los portadores de disquinesia biliar; pero la incidencia fue asimismo muy elevada en pacientes con vesícula morfológica y funcionalmente normal. Considerando con exclusividad los pacientes litiásicos, la asiduidad del dolor fue semejante en sujetos con y sin patología asociada, de lo que se infiere que esta última no influyó en la frecuencia de su presentación.

2. *Náuseas*. Este síntoma se registró con frecuencia mayor en el grupo de disquinesia biliar, al igual que lo ocurrido en pacientes sin patología asociada.

3. *Vómitos*. La hiperemesis predominó netamente en los litiásicos, tal como se observó en el grupo sin patología asociada.

4. *Dispepsia hiperesténica*. El ardor, la pirosis y las regurgitaciones ácidas se presentaron con frecuencia mayor en los pacientes con patología asociada. Esta última influyó, indudablemente, en su génesis. Ello es obvio, si se tiene presente el elevado porcentaje de portadores de úlcera gástrica o duodenal en este grupo.

5. *Dispepsia flatulenta*. Considerando exclusivamente el grupo de litiásicos, la incidencia de eructos, flatulencia y distensión postprandial, fue levemente superior en el grupo con patología asociada, pero sin alcanzar valores estadísticamente importantes. El análisis de este mismo síndrome dispéptico en sujetos con vesícula "normal" no mostró mayores diferencias para los grupos *con* y *sin* patología asociada. En cambio, los pacientes disquinéticos exhibieron con mayor asiduidad la dispepsia hiposténica cuando existió patología asociada, la que, obviamente, influyó en su producción.

## DISCUSION

Esta investigación evidencia que no existe ningún síntoma específicamente imputable a la litiasis vesicular. Ello significa que la existencia de episodios dolorosos del tipo cólico hepático mayor o menor, la presentación de náuseas, vómitos, dispepsia hiperesténica, no permite predecir la posibilidad de hallar litiasis o vesículas funcionalmente anormales.

Sólo el cólico hepático mayor se observa con frecuencia mayor (y significativa estadísticamente) en los pacientes con litiasis. Pero este tipo de dolor se observa con bastante asiduidad en sujetos con vesícula radiológicamente nor-



mal y sin otra patología digestiva asociada, de manera que en un paciente determinado, la existencia de cólicos hepáticos no permite predecir la existencia de litiasis y/o disquinesia biliar.

La patología digestiva asociada a la litiasis sólo influye en el caso que la enfermedad conocómitante sea la úlcera gastroduodenal, en cuya caso la frecuencia de dispepsia hiperesténica acrece, por razones obvias, considerablemente.

#### BIBLIOGRAFIA

- CAPPER, W. M., BUTLER, T. J., KILBY, J. O., GIBSON, N. J., *Gallstones, gastric secretion, and flatulent dispepsia*. *Lancet*, 1:413, 1967.
- HINKEL, C. L. AND MOLLER, G. A., *Correlation of symptoms, age, sex and habitus with cholecystographic findings in 1.000 consecutive examinations*. *Gastroent*, 32: 807, 1957.
- INCSELFINGER, F. J., *Digestive disease as a national problem*. *Gallstones Gastroent.*, 55:102, 1968.

# EL TAPONAMIENTO CARDIACO COMO FORMA DE COMIENZO DEL CANCER BRONCOPULMONAR

Dr. MIGUEL SALVIOLI, Prof. Dr. FIDEL SCHAPOSNIK, Dres. JUAN MUSSI,  
RAÚL CAMACHO

Aunque el derrame pericardíaco maligno es relativamente raro si se lo compara con el que se produce en otras serosas como la pleura y el peritoneo, creemos que deben agotarse todos los medios diagnósticos para descubrirlo. Los adelantos producidos en cirugía cardíaca, roentgenoterapia y en el uso de agentes quimioterápicos, han hecho posible un real alivio para los pacientes con metástasis pericardíacas.

Asimismo es menester destacar que puede presentarse como elemento inicial de un cáncer de pulmón un derrame hemorrágico masivo con taponamiento cardíaco, eventualidad muy poco frecuente, pero que debe tenerse en cuenta, pues diagnosticado oportunamente, el tratamiento de emergencia puede permitir prolongar la vida del paciente por largos períodos de tiempo. Es precisamente ese aspecto, el motivo de este trabajo, con la presentación de dos casos ilustrativos.

De acuerdo con los estudios necrópicos seriados, realizados por diversos au-

tores, el compromiso pericardíaco en las neoplasias generales es del 2,3 al 13,1 %. Estos porcentajes se elevan considerablemente en los casos de neoplasias de mama (20,9 %), de pulmón (10,4 %) y en las leucosis (11,1 %).

Dos hechos fundamentales explican la alta incidencia de metástasis pericardíacas en pacientes portadores de cáncer de pulmón y mama:

- a) Mayor frecuencia de los mismos con relación a las demás neoplasias.
- b) Por la proximidad de los sitios primarios con el pericardio.

Pese a las estadísticas mencionadas, el diagnóstico clínico del compromiso pericardíaco es infrecuente. Esto es debido a que generalmente se trata de enfermos con una diseminación neoplásica general y en los que el médico se resiste a someterlos a nuevas técnicas diagnósticas de la neoplasia, los esfuerzos se limitan al apoyo psicológico y a recursos meramente paliativos.

Los mecanismos mediante los cuales las metástasis pericardíacas pueden interferir con el funcionamiento cardíaco han sido resumidos por Thurber y Achor de la siguiente manera:

1. Taponamiento cardíaco por el derrame.
2. Compresión mecánica por invasión neoplásica del miocardio.
3. Interferencia de la función de los tractos de llenado y vaciado por infiltración de los grandes vasos en el saco pericardíaco.
4. Compromiso de la circulación coronaria por:
  - a) Compresión.
  - b) Embolias metastásicas.
  - c) Invasión neoplásica directa.
5. Infiltración del tejido nervioso éxito-conductor.

No nos detendremos a examinar las manifestaciones clínicas, radiológicas y electrocardiográficas, así como los métodos complementarios de diagnóstico por haberlos expuesto detalladamente en una comunicación anterior.

Con respecto al tratamiento, consideraremos las siguientes medidas terapéuticas: punción evacuadora, radioterapia, isótopos radiactivos intracavitarios, quimioterapia antineoplásica intracavitaria y tratamiento citostático.

1. Punción evacuadora. El taponamiento cardíaco agudo de rápido desarrollo requiere la pericardiocentesis como terapéutica decisiva, que se repetirá tantas veces como lo indiquen los signos de progresión o recidiva del mismo.

Es preferible repetir la pericardiocentesis que dejar colocados una aguja o un cateter. La primera puede dañar las arterias coronarias, el segundo se inutiliza rápidamente por torcedura.

2. Radioterapia. Se puede realizar a través de dos focos opuestos durante tres

a cuatro semanas, utilizando una dosis de 3.000 r con uso deliberado de super-voltaje (2.000 Kv.), disminuyendo con este procedimiento los efectos colaterales de la radioterapia con voltaje común.

3. Isótopos radiactivos intracavitarios. Tanto este procedimiento, como el que se describirá en párrafo siguiente, se utilizan aprovechando la punción evacuadora. De esta manera el citado procedimiento encuentra nuevas aplicaciones terapéuticas. Se utiliza el fósforo radiactivo (P32), en dosis de 2 a 3 milicurios diluidos en 20 ml. de la solución salina. Con este isótopo radiactivo se consigue una mayor cantidad de radiación beta, sin radiación gamma. Alternando con el P32 se puede utilizar el Yttrium (Y90).

4. Quimioterapia antineoplásica intracavitaria. Se administran mostazas nitrogenadas en dosis de 10 a 20 mg. o metrotexato 0,25 gm/Kg de peso en única instalación.

5. Tratamiento citostático. Se emplea la ciclofosfamida, por vía venosa. Uno de los esquemas de dosificación que nos ha brindado mejores resultados, consiste en hacer una única aplicación de 50 mg. por Kg. de peso diluidos en 500 ml de solución salina.

Otra droga que se utiliza es la vinblastina, un alcaloide de la Vinca Rosea. Se emplea por vía venosa, preferiblemente por perfusión lenta, en dosis de 0,1 a 0,15 mg por Kg. de peso cada 7-10 días. Si no se presenta leucopenia importante, se aumenta cada semana a razón de 0,05 mg/Kg, hasta un máximo de 6 a 7 perfusiones.

Finalmente cabe ensayar la poliquimioterapia antiblastica, combinando la ciclofosfamida con la 6-mercaptopurina y el metrotexate.

A continuación presentaremos los dos casos que motivaron esta comuni-

cación. En el primero de ellos, se pone de manifiesto la magnitud del derrame pericardiaco y la ausencia de recidiva del mismo, a pesar de la larga evolución de la enfermedad, sobre todo si tenemos en cuenta el abandono reiterado del tratamiento citostático.

En nuestra opinión, y de acuerdo con lo enunciado al principio, pensamos que ante la presencia de un derrame pericardiaco, deben extremarse los esfuerzos para lograr el diagnóstico correcto y proceder a la evacuación del mismo, que como en nuestro caso produjo una notable mejoría y permitió una prolongada supervivencia, especialmente si tenemos en cuenta el carácter maligno de la lesión que de otra manera hubiera ocasionado la muerte del enfermo en pocas horas.

Esta situación guarda gran similitud con la comunicación de Hirsch y Col. quienes presentaron una paciente portadora de una pericarditis neoplásica secundarias a un cáncer de mama, con una supervivencia de 5 años, con la sola terapéutica de la pericardiocentesis.

El segundo paciente constituye un ejemplo de los casos de cáncer de pulmón sin síntomas propios y cuya forma de comienzo fue el taponamiento cardiaco. Cabe destacar además, el pequeño tamaño del tumor primitivo.

#### CASO 1.

O. D. (43 años, argentino. Ingresó a la Sala 3 del Instituto General San Martín, el 29/10/66, ocupando la cama 9.

Su enfermedad actual comenzó hace un mes con precordialgia súbita, punzante, de mediana intensidad y sin propagación, que se acentuaba con las inspiraciones profundas, la tos y los movimientos bruscos. A estos síntomas se agregó, 15 días después, fiebre (37,8 axilar), con acentuación del dolor, dis-

nea progresiva y tos seca. Consultó a un médico, que lo medicó con corticoesteroides, aspirina y cloranfenicol. Como su mejoría fue leve se decide su internación en nuestro servicio para su estudio y tratamiento.

Estado actual (resumen). Enfermo lúcido, febril (37,8 axilar), ortopneico; fascie ansiosa con cianosis universal.

Adenopatía en fosa supraclavicular derecha, blanda, de 2 por 3 cm., indolora, no adherida a los planos superficiales ni profundos. Turgencia yugular bilateral, animada de latidos sistólicos, sin colapso inspiratorio.

Aparato cardiovascular. No se ve ni se palpa el choque de la punta. Se percute matidez a nivel del tercer espacio intercostal izquierdo sobre el esternón y a nivel del quinto espacio intercostal derecho a 4 cm. del borde esternal. Los límites de esta matidez varían con los cambios de posición. Ruidos cardiacos alejados en inspiración, que aumentan en la espiración. Tensión arterial 120/70. Presión venosa 36 cm. de agua, con compresión 44 cm. de agua.

Aparato respiratorio. Tiraje en los dos últimos espacios intercostales. Frecuencia respiratoria 28 por minuto. Vibraciones vocales aumentadas en región subescapular derecha; abolidas en la parte anterior de hemitórax izquierdo y derecho. Excursión de las bases 1 cm. Disminución de la entrada de aire en la totalidad del hemitórax izquierdo. Broncofonía y pectoriloquia en la región subescapular izquierda.

El resto del examen físico no presenta alteraciones patológicas.

Con diagnóstico de derrame pericardiaco, se realiza la evacuación del derrame pericardiaco mediante la técnica de Marfan, extrayéndose 1.000 m. de líquido francamente hemorrágico. Al mis-

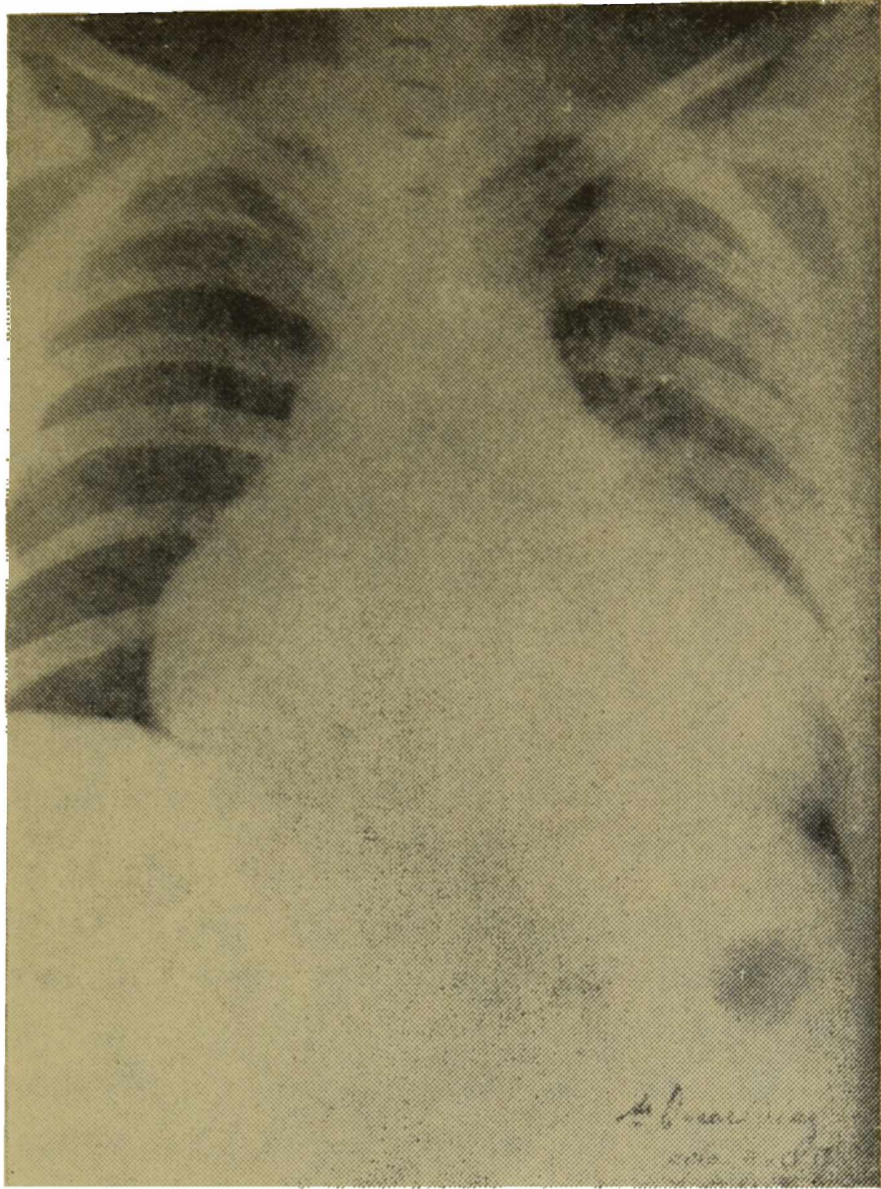


Foto A.

mo tiempo se practica el cateterismo de la vena cava superior, arrojando las mediciones los siguientes resultados:

Acostado (basal) 6 cm. de agua.

Sentado, antes de la evacuación 26 centímetros de agua.

Sentado, después de la evacuación 21 centímetro de agua.

Prueba de Valsalva 30 cm. de agua

Luego de la evacuación el enfermo mejora notablemente, disminuyendo en forma franca la disnea y la cianosis. Se le indica una biopsia del ganglio supraclavicular cuyo estudio anatomopatológico demostró la presencia de metástasis de adenocarcinoma.

En estas condiciones y por pedido de sus familiares, es dado de alta, siendo tratado en su domicilio con una ampolla de vinblastina periódicamente. Mejora su estado general, aumentando el apetito y peso. Posteriormente abandona

el tratamiento manteniéndose bien hasta marzo de 1967, en que comienza con tos seca de intensidad creciente y dolor precordial. Además notó la aparición de un tumor en la región cervical derecha sobre el borde anterior del esternocleidomastoideo, que aumentaba de tamaño rápidamente. Por estos motivos consulta a un médico que le indica una única aplicación de 1 gr de ciclofosfamida y mostazas nitrogenadas, que lo mejoran aceleradamente.

Abandonó otra vez el control médico y se reintegra a su trabajo, manteniendo un buen estado general durante tres meses. En esa época le reaparecen los síntomas, con agrandamiento del tumor cervical, intensificación de la tos y aparición de una dermatopatía por debajo de la tumefacción referida. Finalmente la expectoración se torna hemoptoica, reingresando en nuestro servicio el 28/2/68.

El enfermo se halla disnético y ansioso. se observa en la mitad derecha del cuello desbordando hacia la región parotídea una masa tumoral que hace relieve, desfigurando el aspecto normal de la región. Sobre la misma se aprecian lesiones en placa que le dan un aspecto de piel de naranja. La palpación profunda demuestra que el tumor es adherente a los planos profundos y duro. En la parte inferior se observa una placa que abarca la mitad del cuello, violácea, de aspecto cerebriforme, blanda, elevada y de bordes difusos; la temperatura está aumentada. Además se palpa un adenopatía ovoide, dura, de bordes irregulares de

8 por 4 cm. en sus diámetros mayores, indolora y adherida a los planos profundos.

Cianosis facial generalizada; vibraciones vocales disminuidas en la parte posterosuperior del hemitórax derecho; submatidez en región anterosuperior y axilar del mismo lado. Frecuencia respiratoria 28 por minuto. Tensión arterial 145/80; pulso regular, frecuencia 95 pulsaciones por minuto. Resto del examen físico negativo.

El enfermo empeoró progresivamente, pese al tratamiento citostático instituido, con intensificación de la disnea y grave compromiso del estado general. En estas condiciones es retirado del servicio

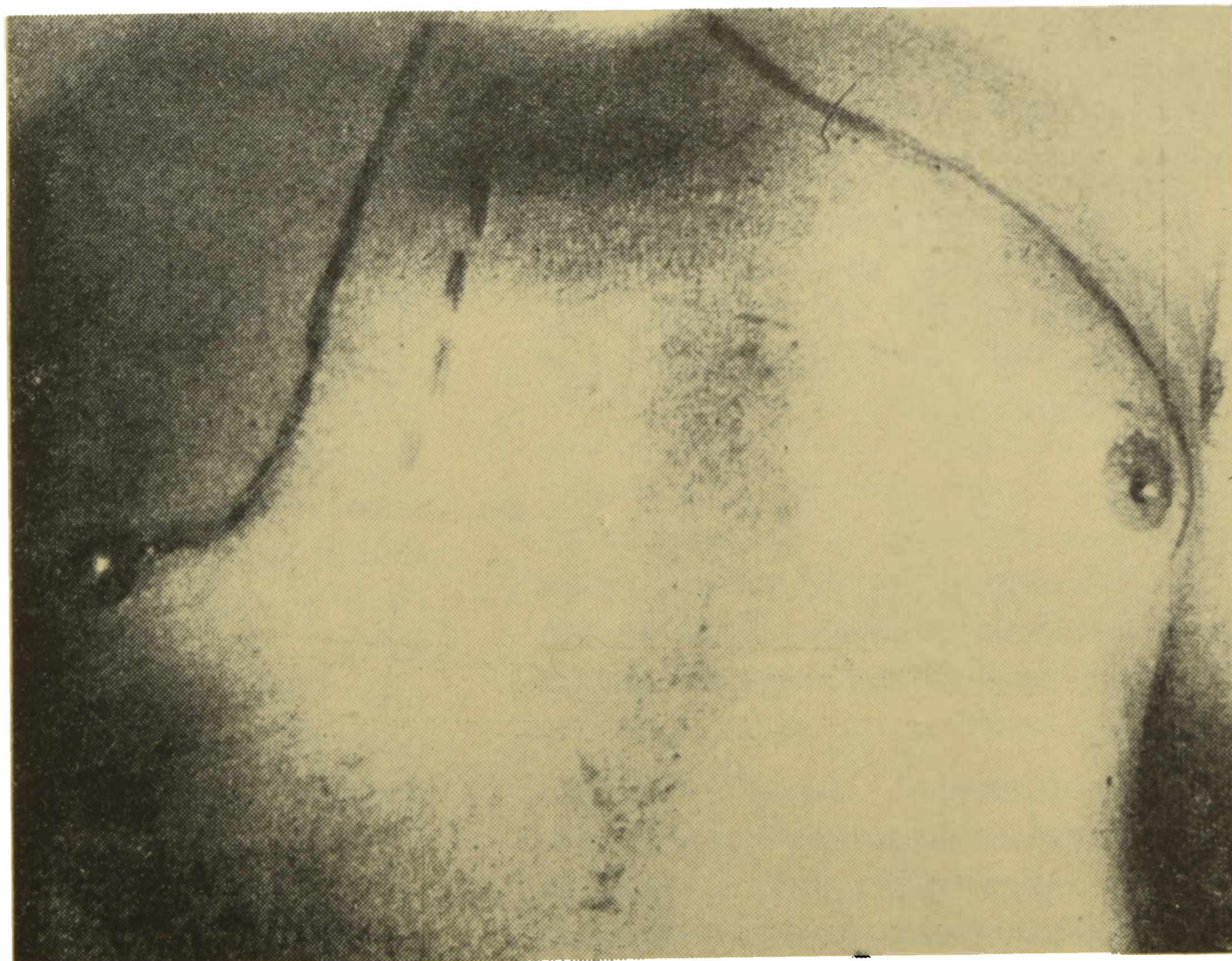


Fig. 1

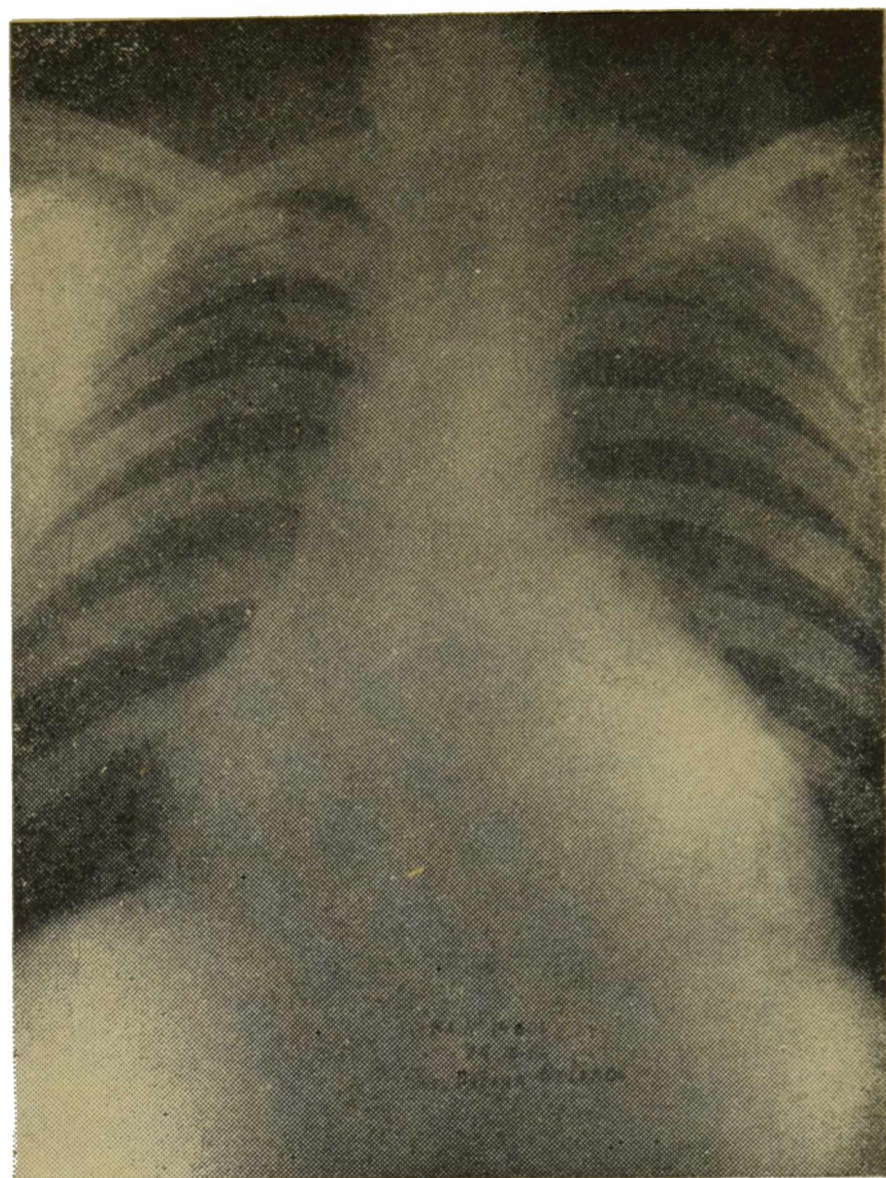


Fig. 2

por sus familiares, careciéndose desde entonces de información sobre su evolución, aunque de acuerdo con su estado al abandonar la sala, probablemente haya muerto en un plazo no muy largo.

El estudio histopatológico del ganglio supraclavicular demostró metástasis de adenocarcinoma; la inclusión de esputos reveló la presencia de colgajos de células neoplástica.

#### CASO 2.

O. D., argentino, 47 años, ingresa en la Sala 3 del Instituto General San Martín el 11/6/969, ocupando la cama 18.

Su enfermedad actual comenzó hace un mes en aparente estado de salud, con epigastralgia intensa que lo obliga a mantenerse inmóvil durante al-

gunos minutos. Luego el dolor se atenúa sin desaparecer, no se propaga ni se acompaña de otra alteración; es permanente sin relación con los movimientos respiratorios, con los cambios posicionales ni con la ingestión de alimentos. Por el contrario se intensifica al caminar. No obstante el cuadro descrito el paciente continúa con sus tareas hasta hace 10 días en que le aparece disnea con los esfuerzos habituales, y que a las 48 horas se transforma en ortopnea. A todo esto se agrega tos con expectoración mucosida escasa y malestar general. Consultó a un médico que le indicó penicilina y cloranfenicol. En ese momento notó polidipsia, poliuria, distensión abdominal, insomnio pertinaz y fiebre (38). Asimismo presentó una intensa repulsión por los alimentos, al extremo que su sola presencia le producían náu-

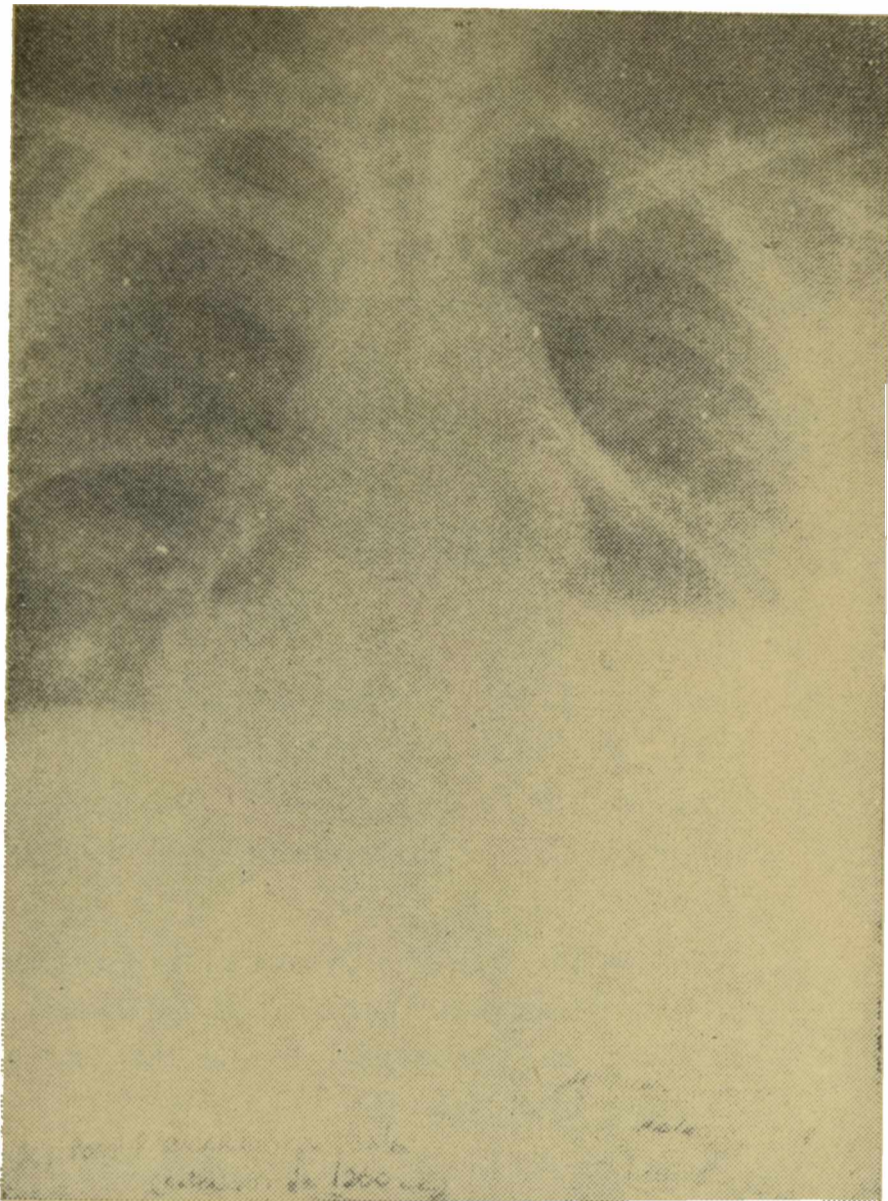


Fig. 3

seas y vómitos. Finalmente, ante la persistencia de los síntomas se decide su internación en nuestro servicio.

Estado actual. Enfermo lúcido, afebril, disneico y con intensa cianosis generalizada. Peso habitual (hasta hace 10 días) 98 K.; actual 89 kilos.

Turgencia yugular permanente, sin latidos ni colapso inspiratorio; los latidos carotídeos disminuyen de amplitud durante la inspiración profunda. Frecuencia respiratoria 30 por minuto. No se ve ni se palpa choque de la punta; se percute un agrandamiento global de la silueta cardíaca; espacio de Traube mate; la matidez del borde derecho esternal se desplaza 3 cm. con los cambios posicionales.

Durante la auscultación se constata que los ruidos cardíacos disminuyen de intensidad hasta casi desaparecer duran-

te la inspiración profunda. T. A. 110/85, durante la inspiración 90/85. Pulsos periféricos presentes, frecuencia 108 por minuto, con franca disminución de la amplitud durante la inspiración.

Presión venosa 54 cm. de agua.

Resto del examen físico negativo.

La telerradiografía de tórax mostró la presencia de un derrame pericardíaco. Se practica la pericardiocentesis con la técnica de Marfan, extrayéndose 1.200 mililitros de líquido hemorrágico que no coagula; se lo medicina con cardiotónicos y diuréticos. Luego de esto el paciente experimentó una notable mejoría de los síntomas. Presión venosa 35 centímetros de agua; pulso 88 latidos por minuto.

Posteriormente, y en el término de 20 días, se le practican dos nuevas evacuaciones, extrayéndosele 1.000 ml. en



total, aprovechando la última punción para inyectarle en la cavidad pericardíaca 200 mg. de ciclofosfamida.

Aunque el enfermo mejoraba francamente luego de cada pericardiocentesis a partir de la última empeoró progresivamente, hasta que finalmente falleció el 18/7/1969.

El estudio histopatológico del líquido pericardíaco mostró colgajos de elementos epiteliales neoplásicos. Inclusión de esputos: colgajos de células neoplásicas de tipo adenocarcinoma.

Necropsia. Causa de muerte embolias pulmonares múltiples.

Resumen de lesiones: pericarditis neoplásica hemorrágica; pulmón, microcarcinoma epidermoide de pulmón de 1 cm. de diámetro con metástasis ganglionares hiliares.

### CONCLUSIONES

Dado que el mecanismo más común de interferencia de las metástasis pericardíacas con el funcionamiento cardíaco lo constituye el derrame, y que este contribuye o es causa directa de muerte en 86 % de los casos, creemos que la punción evacuadora es una medida terapéutica sumamente importante.

Es por ello que deben agotarse los procedimientos diagnósticos en busca

del compromiso pericardíaco, más aún si tenemos en cuenta que mediante este simple procedimiento se puede lograr un considerable alivio y una mayor supervivencia, ya que como hemos mencionado anteriormente se aprovecha la pericardiocentesis para la instilación de citostáticos en la cavidad.

### BIBLIOGRAFIA

1. BOUCAS, J. A., *Cardiac tamponade*. Surg. Clin. of N. A., 46:563, 1966.
2. CASSELL, P., CULLUM, P., *The management of cardiac tamponade*. Brit. J. Surg, 54:620, 1967.
3. HIRSCH JR., D. M., NYDICK, I, FARROW, J. H., *Malignant pericardial effusion secondary to metastatic breast carcinoma*. Cáncer, 19:1269, 1966.
4. HOCKEN, A. G. *Malignant pericardial effusion: A case for treatment*. Brit. Med. Journal, 1:164, 1964.
5. LEGRAND, R., DESRUELLES, G., DELANDTSHEER-ARNOTT, G., *Péricardite hémorragique révélatrice d'un cancer pulmonaire latent*. Arch des Malad. du coeur, 10:653, 1952.
6. PENMAN, W. A., *Bronchial carcinoma presenting as cardiac tamponade*, Postgraduate Med. J., 711, 1962.
7. SCHAPOSNIK, F., ZABLUDOVICH, S., VÁZQUEZ, S., CALAFELL, E., ECHEVERRÍA, R., *La pericarditis en el cáncer broncopulmonar*. Día Méd., 33:2656, 1961.

# TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN LA HEPATOPATIA ALCOHOLICA

Dr. OMAR O. VARELA

El desempeño de nuestras tareas profesionales en una Sala de Clínica Médica nos ha permitido observar la alta frecuencia de internación de pacientes etilistas, portadores de una o más afecciones cuyo origen se halla íntimamente unido a la ingesta de alcohol.

Para nuestro estudio hemos tomado 25 pacientes internados en la Sala III del I.G.S.M., sede de la Cátedra de Medicina Interna "D", y bajo la dirección de su Titular hemos realizado el presente trabajo.

## MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 25 pacientes con hepatopatía de origen alcohólico, mediante examen clínico, hemograma, eritrosedimentación, serología para sífilis, colesterolemia, hepatograma, bilirrubinemia, glucemia, uremia, electroforesis proteica y orina.

En todos los casos fue corroborada la lesión mediante biopsia hepática realizada con aguja de Menghini, y en 23

casos se observó la lesión hepática mediante laparoscopia.

En cuanto al estudio de sobrecarga simple de glucosa se realizó bajo las siguientes condiciones: enfermo en ayu- de 100 grs. de glucosa diluida en 500 cc. de agua.

Posteriormente se realizaron determinaciones a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

En ninguno de los pacientes se demostró por la clínica que padeciera trastornos disabsortivos.

El método utilizado para la determinación química fue el de Somogy-Nelson.

Los estudios histopatológicos fueron realizados por el Dr. R. Castelletto, del Servicio de Patología del mismo Hospital.

Con el criterio de metodizar la exposición detallaremos sucesivamente la participación del hígado en el metabolismo de los glúcidos, en forma suscita por ser conocida. Luego nos referiremos a la prueba de sobrecarga a la

glucosa. Expondremos la experiencia mundial recogida en el material bibliográfico a nuestro alcance y finalmente detallaremos la nuestra al respecto.

## HIGADO Y METABOLISMO DE LOS GLUCIDOS

Los Hs. de C. ingresan al organismo ya sea como polisacáridos —almidón— o como azúcares más sencillos —sacarosa—.

En el intestino los poli y oligosacáridos se simplifican llegando a términos solubles y difusibles, como son la glucosa, la galactosa y la fructuosa entre otros.

La penetración al hígado se hace por vía portal, y de allí en parte son retenidos y en parte enviados a la circulación general.

Es necesario destacar la privilegiada ubicación del hígado, lugar de pasaje obligado de los elementos nutricios que provienen del tubo digestivo.

En aquel los azúcares son transformados en glucosa y ésta se deposita como glucógeno, siendo por lo tanto éste el azúcar de reserva depositado en dicho órgano.

Ya en 1885 C. Bernard, al descubrir el glucógeno hepático señalaba su carácter de mayor reservorio del organismo.

Asimismo este órgano es capaz de despolimerizar el glucógeno originando glucosa por el mecanismo denominado "glucólisis". Proceso todo él, que significa un mecanismo de ahorro o almacenamiento por una parte, y de gasto o desmoronamiento por otra; ambas partes se hallan en un equilibrio dinámico permanente.

En el hígado, la glucosa y la fructuosa se fosforilan por el ATP con el concurso de enzimas —transfosforilasas— denominadas glucoquinasa y fructoquinasa. La glucoquinasa cataliza la transformación de glucosa en glucosa 6 fosfato. La fructoquinasa transforma la fructosa en fructosa-1 fosfato. Este compuesto es a su vez transformado por una aldolasa hepática en dihidroxia-cetona-fosfato y gliceroldehído. Este puede ser reducido por una alcoholdehidrogenasa hepática, llevado a glicerol, o bien se fosforila formando gliceraldehído-3-fosfato.

Por intervención de una aldolasa se logra posteriormente la fructosa-1-6 difosfato que hidrolizada por una fosfatasa específica le hace perder fosfato transformándola en fructosa-6 fosfato. A esta altura interviene una fosforilasa hepática que la transforma en glucosa-6 fosfato primero luego en glucosa-1 fosfato y finalmente en glucógeno.

Sin embargo ya no se acepta en forma tan absoluta que la fosforilaza sea simplemente la enzima que cataliza dos procesos.

El esquema de la gluconeogénesis nos permite apreciar por qué todo azúcar capaz de transformarse en fructosa o glucosa puede ser almacenado como glucógeno en el hígado.

*Glucogenolisis.* — El glucógeno es simplificado por la actividad de una enzima desramificante y luego por intervención de fosforilasas. La fosforólisis significa la ruptura del enlace glucosídico por acción del ácido fosfórico inorgánico. Se separa la glucosa terminal del polisacárido, uniéndose al fosfato inorgánico y formando glucosa-1 fosfato. Aparece así un nuevo grupo oxhidrilo terminal y la enzima puede actuar otra vez.

La fosfoglucomutasa —una enzima— transforma la glucosa-1 fosfato en glucosa-6 fosfato, quedando de esa manera conectados los procesos de glucogenolisis y glucolisis.

Para concluir diremos que la glucosa hepática puede ser utilizada por el órgano o enviada a la circulación, cumpliendo un ciclo.

## PRUEBA DE SOBRECARGA A LA GLUCOSA

La prueba de sobrecarga simple a la glucosa o también denominada "test de tolerancia a la glucosa" (GTT en la nomenclatura anglosajona), consiste en la administración oral de 100 grs. de glucosa y el examen de la curva de glucemia. Para dicha prueba en los niños suele utilizarse 1,75 grs. de glucosa por kgr. de peso.

Los 100 grs. de glucosa se dan disueltos en 500 cc. de agua y se hacen determinaciones de glucemia a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la ingesta.

*Curva normal.* — Se caracteriza por una primera fase de hiperglucemia, que alcanza rápidamente la cifra máxima de 1,60 grs. por mil, considerándose patológicos los valores por encima de 1,80 grs. por mil dentro de la primera fase.

La segunda fase o normoglucémica se alcanza dentro de las dos horas y a ella sigue una fase hipoglucémica con cifras ligeramente subnormales. En síntesis, la curva describe un ascenso rápido, en "aguja", con descenso rápido también, y una leve onda negativa final.

*Curva agrandada o de tipo diabético.* — Se caracteriza por los siguientes elementos: altura superior a 1,80 grs. por mil en la fase hiperglucémica; aparición tardía de la cifra máxima que normal-

mente se alcanza antes de la primera hora y alargamiento notable de la duración de la onda hiperglucémica.

*Curva alta.* — En ella, aunque no sea prolongada se alcanzan precozmente las cifras máximas y el descenso es también rápido. Se observa en el hipertiroidismo, afecciones hipofisarias hiperfuncionales y en la insuficiencia hepática.

*Curva baja.* — En ella la fase hiperglucémica es mínima. Puede observarse en el hipotiroidismo, hipopituitarismo y enfermedad de Addison.

*Curva invertida.* — Es decir, inicialmente plana por ausencia de fase hiperglucémica y luego negativa por el descenso a cifras marcadamente hipoglucémicas. Ejemplo típico de ello es el hiperinsulinismo.

*Curva bifásica.* — En ella se observa una fase hiperglucémica de tipo diabetoide y luego una marcada hipoglucemia.

## INTRODUCCION AL TEMA

La diabetes mellitus es un síndrome clínico común, caracterizado por poliuria, polidipsia e hiperglucemia, siendo de una etiología variable.

Una causa del síndrome puede ser un desorden hepático, aun cuando ha sido extensamente tratado desde 1906 por Naunyn, y posteriormente, haciendo un salto sobre numerosos trabajos al respecto, diremos que en 1956 Vachon y Aymard, en 1961 Bloodflorth, en 1964 Domart y colaboradores, en 1965 Bedry y Charles y en 1967, Samols y Holsflorth, expusieron todo lo que actualmente se conoce del tema.

### CONCEPTO DE DIABETES HEPATÓGENA:

La idea de que la enfermedad crónica del hígado lleva primero a dificult-

tades en la tolerancia de la glucosa y eventualmente a una diabetes clínica en una gran proporción de pacientes, fue primero observada por Naunyn en 1906 y la designó en ese entonces como "diabetes hepatógena".

Creutzfeld y colaboradores en 1962 arguyeron que no solamente hay un aumento de la diabetes mellitus en la cirrosis hepática, sino también problemas de tolerancia a la glucosa y mayor resistencia exógena a la insulina ocurriendo ello sin manifestaciones clínicas de diabetes. Sugirieron por lo tanto que la cirrosis hepática debiera considerarse como una condición prediabética o latente; pero no resulta claro del estudio realizado por los autores lo que estos términos indican.

Por otra parte, Bloodworth en 1961 sugirió que la diabetes mellitus causa hígado graso, y que ello progresivamente conduce a la cirrosis. Sin embargo no hay evidencias que avalen esta suposición.

Las observaciones de la doctora C. Megyesi indican que la diabetes hepatógena es meramente la última manifestación de dificultades progresivas en la tolerancia a la glucosa debida a uno o más defectos locales o sistémicos, que ocurren en las enfermedades crónicas del hígado, siendo nosológicamente diferente de la diabetes esencial, donde la función del hígado es normal.

Sin embargo no es posible en un individuo diferenciar en base a los test de glucosa y tolbutamida, la diabetes hepatógena de la esencial.

#### ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN DE GLUCOSA POR EL HÍGADO

La influencia que tienen en la tolerancia a la glucosa oral o endovenosa, los cambios en la capacidad hepática de

"tomar" o "soltar" glucosa, y el rol de la insulina en estos procesos son muy contradictorios.

No puede decirse que los shunts porto-sisteémico de la glucosa, o una absorción deficiente de la misma por el hígado, sean la causa principal de la diabetes hepatógena, ya que estos defectos no explican:

- a) la hiperglucemia en ayunas en una gran proporción de casos;
- b) la asimilación de glucosa inyectada por vía endovenosa rápida y
- c) la falta de evidencia de que la anastomosis porto-cava quirúrgica dificulta también la tolerancia a la glucosa en pacientes con enfermedades crónicas.

#### RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS

Es reconocida la relativa insensibilidad a la acción hipoglucemiante de la insulina exógena —resistencia a la insulina exógena— que sucede a una cantidad de condiciones, por ejemplo: Síndrome de Cushing, Acromegalia, Distrofia Lipoatrófica y Obesidad Simple. Aunque la tolerancia a la glucosa puede ser normal en el momento en que primero se detecta la resistencia a la insulina, en todas estas condiciones hay una alta incidencia de diabetes.

Condiciones asociadas con la resistencia exógena a la insulina también muestran resistencia endógena que se refleja por el aumento exagerado de insulina en el plasma, luego de la administración de glucosa por vía endovenosa u oral.

La resistencia exógena a la insulina en las enfermedades crónicas del hígado

se halla reconocida desde los trabajos de Danowsky y colaboradores en 1957, Creutzfeld en 1962 y Magyar y Marton en 1963; pero la resistencia endógena a la misma aún no se ha demostrado.

Los resultados obtenidos por la doctora Clara Megyessi, revelarían que la resistencia endógena precede a la aparición de la dificultad a la tolerancia de la glucosa. Asimismo sugiere la posibilidad de que la resistencia endógena a la insulina es el primer paso en la producción de diabetes hepatógena.

Continuando con su teoría, en la enfermedad del hígado inicialmente habría un aumento exagerado, compensatorio, de la secreción de insulina, como reacción al estímulo hiperglucémico, lo que mantendría aparentemente una tolerancia a la glucosa en niveles normales. Posteriormente la hipersecreción de insulina no resulta adecuada para mantener la tolerancia normal y aparece una etapa de tolerancia dificultosa o insuficiente. Eventualmente sigue la descompensación, con relativa deficiencia de insulina y la aparición de diabetes franca.

En esta etapa, pese al mayor estímulo hiperglucémico para la secreción de insulina, los niveles de ésta en el plasma, luego de la sobrecarga de glucosa oral o endovenosa, son más bajos.

Por último puede haber descompensación pancreática total con producción de diabetes de tipo insulinooprivo, lo que es relativamente raro, quizá porque son pocos los pacientes que sobreviven lo suficiente como para desarrollarla.

#### POSIBLES CAUSAS DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

Existen muchas causas posibles de generar una resistencia a la insulina en padecimientos crónicos del hígado.

Se ha sugerido que hay más de un tipo de insulina en sangre, la que luego de su secreción por el páncreas, sufre una transformación en el hígado —u otro sitio— de una u otra forma. No obstante hay pocas evidencias que avalen esta opinión.

Lo evidenciado corrientemente sugiere, por el contrario, que por medio de métodos especiales puede dosarse la totalidad de la insulina presente en la sangre y que toda la insulina medida es fisiológica y metabólicamente activa, según lo demostrado por Samols y Marks en 1966.

Desde que el 50 por ciento de la insulina que llega al hígado desaparece durante un simple pasaje podría anticiparse que la toma hepática de insulina se vería dificultada en aquellos casos de enfermedades hepáticas con shunts sistémicos de sangre. Así, una proporción más alta que la normal de insulina segregada por el páncreas en la vena porta, podría muy bien tener acceso al sistema circulatorio sin pasar por el hígado.

La hiperinsulinemia así producida —hiperinsulinemia sistémica— podría conducir a una *resistencia a la insulina*; ello por analogía con otros sistemas en que la exposición constante de los tejidos a una alta concentración de sustancias metabólicamente activas, provocan tolerancia a su actividad.

Esta proposición teórica no permite ser avalada en las observaciones de pacientes con hiperinsulinismo por un insulinoma, en los que es rara la resistencia endógena y exógena a la insulina.

Otros autores como Lang y colabs. en 1954, sugirieron que la acción de la insulina en los tejidos periféricos se enfatizaba por un factor hepático. Schwartz y Mertz, en 1957, señalaron

que habían podido aislar un factor de tolerancia a la glucosa del hígado de ratas. Posteriormente, Geiger, en 1958, remostró en preparaciones aisladas de cerebro, que la función normal cerebral y la utilización de glucosa podía solamente mantenerse cuando el hígado se hallaba presente en el circuito de perfusión, o cuando se agregaban al cerebro perfundido, nucleósidos, uridine y cistina.

En el hombre, Elrick y cols. en 1962, observaron mejorías a la tolerancia de glucosa durante el tratamiento con uridine y cistina, en pacientes con afecciones hepáticas y con pruebas de tolerancia a la glucosa previamente alteradas.

Se ha sugerido que niveles elevados de plasma NEFA —ácidos grasos libres, pueden en ciertas circunstancias actuar como antagonistas de la insulina (Randle - 1963). Por el contrario la ya citada Dra. Megvessi y las publicaciones de Mortiaux y Dewson en 1961 y Mombelloni y Spandriol, en 1967, dicen no haber hallado que el nivel del plasma NEFA se eleve en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, salvo cuando la diabetes también está presente, aunque la resistencia a la insulina endógena es universal.

Por lo tanto NEFA no parece ser importante en la producción de resistencia a la insulina en enfermedades crónicas del hígado. No se sabe que existan investigaciones tratando de evidenciar un inhibidor específico de la actividad de la insulina en los cirróticos.

Por último considerando el problema desde otro punto de vista, Yeld halló 2 pacientes con diabetes mellitus en 131 necropsias de casos de cirrosis de Laennec. Blumeneau en un estudio similar de 126 autopsias de cirróticos halló 4 casos de diabetes mellitus. Por su parte

Robert halló una incidencia del 7.6 % de diabetes mellitus en 118 necropsias de cirróticos; en esta misma serie la incidencia de diabetes en no cirróticos fue de 2.4 %.

En la clínica Mayo, Wilder halló solamente 17 casos —0.7%— de 2584 casos clínicos de diabetes que habían padecido hepatitis o cirrosis y concluyó en que la asociación por lo tanto no

era frecuente.

#### *Nuestra experiencia*

Los enfermos asistidos por nosotros tenían una edad promedio de 51.3 con edades extremas de 31 años el más joven y 72 años el más viejo.

Solamente tenían antecedentes diabéticos personalmente y no de tipo familiar dos pacientes —casos 3 y 4—.

La ingesta de vino —enolismo— tuvo un promedio de 2700 cc. con extremos de ingesta entre 1000 cc —caso n° 6— y 6000 cc. —caso n° 18—.

Solamente 9 pacientes ingerían bebidas destiladas —ginebra, etc.— —casos 1, 3, 6, 10, 11, 13, 16, 18 y 19— en una proporción de 200 cc. de promedio.

Al momento de su ingreso los diagnósticos de enfermedades fueron: Gastritis 1; Hemorragia Digestiva 3; Edemas 3; Insuficiencia Cardíaca Congestiva 2; Polineuropatía 9; Delirium Tremens 3 —uno de éstos durante su evolución demostró síntomas de polineuropatía carencial—; Ginecomastia 1; Pielonefritis 2 a Ictericia Hepatocelular 1.

El estudio laparoscópico fue realizado en 23 casos no pudiéndose realizar en 2 por negativa del paciente a someterse al estudio.

De los 23 casos, en 12 se realizó punción biopsia dirigida, siendo el resto —13 casos— biopsiados a ciegos.

El estudio comparativo del resultado histopatológico y las curvas de glucemia se muestran a continuación, no

detallando en esta oportunidad los casos en forma individual, pero estando a disposición.

### GLUCEMIAS

CASO	BIOPSIA HEPATICA	AYUNAS	30	60	90	120
1	Fibrograso	0.90	1.39	1.40	1.30	1.20
2	Cirrosis	0.77	1.10	1.30	1.10	0.70
3	Fibrosis	2.36	2.90	3.10	3.20	3.20
4	Fibrograso	1.52	1.68	2.44	3.08	2.92
5	Cirrosis	0.73	1.00	1.10	0.90	0.80
6	Cirrosis	1.07	1.00	1.20	1.10	1.00
7	Cirrosis	1.18	1.25	1.40	1.20	1.20
8	Fibrosis	1.10	1.20	1.30	1.15	0.90
9	Cirrosis	1.10	1.12	1.12	1.45	1.05
10	Fibrograso	0.83	0.97	1.32	1.00	0.83
11	Hepatosi	1.15	1.29	1.84	1.12	1.00
12	Fibrosis	1.15	1.28	1.39	1.60	1.00
13	Cirrosis	1.15	1.26	1.66	1.40	1.29
14	Hepatosi	1.20	1.35	1.56	1.95	1.86
15	Fibrograso	1.37	2.22	1.56	1.45	1.26
16	Fibrograso	1.10	1.14	1.24	1.56	1.12
17	Fibrograso	1.15	1.21	1.40	1.25	1.18
18	Fibrograso	1.00	1.20	1.56	1.14	1.14
19	Fibrograso	0.88	0.84	0.76	0.52	0.60
20	Cirrosis	0.86	1.03	1.45	1.84	1.42
21	Cirrosis	0.90	1.00	1.40	1.40	1.30
22	Fibrograso	1.14	1.28	1.38	1.66	1.30
23	Fibrosis	0.83	1.20	1.45	1.25	1.10
24	Cirrosis	0.90	0.92	1.23	1.12	1.31
25	Fibrograso	0.62	1.14	1.24	1.56	1.12



## CONCLUSIONES

En base a lo expuesto hasta el caso nº 25, y tomando como referencia la prueba de sobrecarga simple de glucosa en los pacientes portadores de hepatopatía alcohólica, estudiados por nosotros, podemos colegir lo siguiente:

— Solamente en uno —4 %— se alcanzaron valores francamente patológicos en forma inmediata (Caso nº 3).

— Se obtuvieron curvas de tipo diabético o agrandas en el 8 % —casos 3 y 4—.

— La fase normoglucémica —detallada anteriormente no se logró a los 120 minutos en un 36 % —casos 3, 4, 13, 14, 15, 20, 21, 22 y 24.

— No hemos encontrado curvas “altas”, exceptuando los pacientes de los casos nº 3 y 4, reconocidos previamente como diabéticos.

— Destacamos que el método utilizado para determinar las glucemias fue el de Somogy-Nelson, en tanto desco-

nocemos el método utilizado por los otros autores al no constar en las publicaciones.

— No hemos hallado en la literatura nacional experiencia publicada referente al tema a fin de cotejar resultados.

— En tanto, cotejando con la experiencia extranjera, encontramos un porcentaje más elevado —36 % de curvas diabéticas.

— Dichas curvas diabéticas han podido hallarse tanto en pacientes cirróticos —casos 13, 20, 21 y 24— como en los portadores de hígado fibrograso —casos 3, 4, 14, 15 y 22. Es decir que la alteración metabólica —dismetabolismo— puede detectarse aún antes que el paciente sea portador de una cirrosis histopatológica.

— Por último, sin entrar a discutir la etiopatogenia de la diabetes en los pacientes portadores de una hepatopatía alcohólica, creemos en la existencia de una estrecha relación entre ambos procesos.

# ESTUDIO ESTADISTICO DE 157 DERRAMES PLEURALES

Dres. SERGIO VÁZQUEZ, MARCELO B. BRIONES, MARÍA ROSA SCALCIONE

Con relativa asiduidad, se halla en el examen clínico de los pacientes, una acumulación de líquido en la cavidad pleural denominada derrame pleural, la mayoría de los cuales se origina en enfermedades intratorácicas y, con menor frecuencia, reflejo de afecciones extratorácicas o sistémicas.

El presente trabajo, tiene por objeto determinar: 1º) causas que provocaron, en nuestra experiencia, los DP; 2º) exámenes del líquido con mayor valor para establecer el origen del mismo; 3º) correlación con la clínica.

*Material y métodos:* se tomaron las Historias Clínicas de 157 pacientes, extraídas de los archivos de la Sala 3ª del Instituto General San Martín de La Plata en los últimos veinte años, desechándose gran número de ellas por no llenar los requisitos adecuados para el estudio.

Se dividieron los exámenes de los líquidos pleurales en transudados y exudados, siguiendo el siguiente parámetro: reacción Rivalta positiva, densidad ma-

yor de 1016 y proteínas de más de 16 g%; transudados: reacción Rivalta negativa, densidad menor de 1015 y proteínas menos de 15%.

Sin embargo, en gran número de casos, sólo se tuvo en cuenta sus características macroscópicas: exudados: líquido amarillento citrino, viscoso al tacto y que coagula espontáneamente; transudado: líquido claro, no pegajoso al tacto y que no coagula espontáneamente; hemorrágico: con la coloración consiguiente.

Conocido el diagnóstico clínico, se trató de correlacionarlo con los datos aportados por el examen de los líquidos pleurales, primero en forma global, y luego en forma discriminada, teniendo en cuenta sólo los que tenían datos completos de los mismos.

*Resultados:* sobre 157 pacientes, todos varones, 85 resultaron exudados, 50 transudados, 20 líquidos hemorrágicos y uno con característica de cristal de roca, perteneciendo a los siguientes diagnósticos clínicos:

- 1) Tuberculosis, 40 pacientes
- 2) Neoplasias primitivas o secundarias de pulmón, 34 pacientes
- 3) Neumopatías no tbc, 26 pacientes
- 4) Insuficiencias cardíacas congestivas 42 pacientes
- 5) Cirrosis hepáticas, 7 pacientes
- 6) Linfomas, 4 pacientes
- 7) Varios, 4 pacientes

A continuación, serán examinados con mayor detención, los distintos grupos, teniendo en cuenta que algunos pacientes son estudiados en distintas ocasiones, por tener enfermedades asociadas.

1) TBC: de los 40 pacientes estudiados, se comprobaron 36 exudados, 3 transudados y un derrame hemorrágico.

De los mismos, 34 padecían tbc puras (32 pleuresías serofibrinosas y 2 poliserositis) y los restantes, registraban las siguientes asociaciones: una miastenia gravis, una brucelosis, un síndrome de mala absorción y cirrosis hepática, 2 cánceres de pulmón y una cirrosis hepática.

Del total tomado en forma global, aproximadamente 90 % concordaron con los resultados clínicos, pero si tenemos en cuenta solamente los que tienen datos completos, veremos que:

- a) Rivalta: positiva en 14 sobre 19 o sea que no guardó concordancia en 26 %.
- b) Densidad: varió entre 1012 y 1048 (término medio 1024), no tuvo concordancia en 21 % de 20 enfermos.
- c) Proteínas: varió entre 9 y 60 g%o (término medio 29 g%o), no concordando en 25 % de los 20 enfermos.

Dicho en otras palabras: en nuestra experiencia de 20 DP, se observó concor-

dancia con la clínica en 75-80 % de los enfermos.

2) *Neoplasias de pulmón*: de los 34 pacientes examinados, 29 eran primitivas y una metatásica, asociándose las 4 restantes con: dos tbc, un quiste hídrico y una insuficiencia aórtica.

Resultaron: 19 exudados, 4 transudados y 11 líquidos hemorrágicos o sea que aproximadamente 30 % presentaron este último carácter al examen visual simple.

De la totalidad de los casos, aproximadamente 75 %, concordaron con la clínica, pero evaluados sólo los que tienen datos completos, vemos que:

- a) Rivalta: positiva en los 4 pacientes estudiados.
- b) Densidad: entre 1015 y 1043 (término medio 1022), no habiendo concordado en 1 sobre 4 pac. o sea 25 %.
- c) Proteínas: entre 20 y 55 g%o (término medio 36 g%o), coincidiendo con la clínica en la totalidad de los 6 pac.

O sea que la clínica, coincidió con los hallazgos de los líquidos pleurales en aproximadamente igual proporción que los de la tbc, aunque debe tenerse en cuenta la escasa cantidad de enfermos estudiados.

3) *Neumopatías*: de los 26 pacientes estudiados sólo 9 presentaban pleuresías simples, 6 pleuresías supuradas, una interlobar. De los restantes, se observaron las siguientes asociaciones: una insuficiencia mitral, un quiste aerífero supurado, 2 bronquiectasias, un absceso múltiple con metástasis gátrica, 2 insuficiencias cardíacas congestivas, 2 cirrosis hepáticas y una diabetes.

Del total, 21 fueron exudados, 4 transudados y uno hemorrágico, habien-

do coincida con los estudios clínicos, en aproximadamente 85 %.

Tomado en forma discriminada, se apreciará que:

- a) Rivalta: no coincidió con la clínica en 28 % de los 7 pacientes estudiados.
- b) Densidad: entre 1009 y 1022 término medio 1016), no coincidió en 40 % de 5 pacientes.
- c) Proteínas: entre 10 y 56 g%o (término medio 27 g%o), no coincidió en 42 %.

En resumen, de nuestra experiencia se desprende que los hallazgos del líquido pleural no guardaron concordancia con los de la clínica en 30-40 % de los casos.

4) *Insuficiencia cardíacas congestivas*: de los 42 pacientes, 33 obedecieron a las siguientes etiologías: 8 afecciones mitrales reumáticas, 2 miocarditis agudas, 17 cardioesclerosis, 2 corazones pulmonares crónicos, 1 glomerulonefritis aguda, una insuficiencia aórtica luética, - endocarditis bacteriana, una cardiopatía chagásica. Las restantes registraban las siguientes asociaciones: 1 corazón pulmonar crónico con cirrosis hepática, 1 insuficiencia aórtica con cáncer de pulmón, 2 cardioesclerosis con tromboembolismo, 2 cardioesclerosis con cirrosis hepática, 1 insuficiencia mitral con neumopatía aguda, una cardioesclerosis con corazón pulmonar crónico con neumopatía aguda, 1 cardioesclerosis con corazón pulmonar crónico y 1 cardioesclerosis con neumopatía aguda.

Del total global, 29 resultaron transudados, 9 exudados y 4 derrames hemorrágicos o sea que hubo una coincidencia con la clínica en 77 %.

Teniendo en cuenta sólo los que aportan datos completos, se apreciará que:

- a) Rivalta: no coincidió en 13 sobre 22 (60 %)
- b) Densidad: no coincidió en 10 sobre 20 (50 %), variando entre 1008 y 1015 (término medio 1012).
- c) Proteínas: no coincidió en 13 sobre 23 (34,7 %), variando entre 1,5 g%o y 20 g%o (término medio 7.6 g%o).

De nuestra experiencia, se deduce que entre 45-50 % de los 22 enfermos estudiados no guardaron concordancia con la clínica y que casi todos ellos originaron dificultades por ser determinados sus DP por enfermedades tromboembólicas, capaces de provocar unas veces exudados y otras transudados.

5) *Cirrosis hepáticas*: todos nuestros 7 enfermos presentaron asociaciones con: 1 insuficiencia cardíaca congestiva y corazón pulmonar crónico, 1 insuficiencia aórtica con neoplasia de pulmón, 2 cardioesclerosis, 1 síndrome de mala absorción con tbc, 2 neumopatías agudas.

De ellos 5 presentaron exudados (3 de estos con asociaciones) y 2 transudados, pero tomados en forma global, hubo una coincidencia de 57 % con la clínica.

En forma discriminada:

- a) Rivalta: no concuerda en 2 sobre 3 (66 %).
- b) Densidad: entre 1012 y 1022 (término medio 1015) coincidió en los 3 enfermos.
- c) Proteínas: entre 7, 5 y 47 g%o), coincidió en los 3.

Indudablemente nuestros enfermos no eran adecuados para este estudio, ya que todos presentaban asociaciones con otras enfermedades, que desvirtuaban sus hallazgos.

De cualquier manera, no pudimos encontrar concordancia en 43 %.

6) *Linfomas*: sobre 4 pacientes estudiados, 2 linfosarcomas y 2 leucemias linfáticas crónicas, una de ellas con amiloidosis.

3 de ellos, mostraron la presencia de derrames hemorrágicos, algunos con elementos citológicos que permitieron sospechar o corroborar el diagnóstico.

7) *Varios*: 1 aneurisma aórtico roto, 1 síndrome de mala absorción post-gastrectomía, 1 hemotórax traumático y 1 síndrome nefrótico, al igual que el anterior rubro, no permitió el análisis.

*Comentario*: siempre nos había llamado la atención, empíricamente, la poca concordancia de los hallazgos de los componentes de los derrames pleurales y los de la clínica, pero recién ahora con nuestro trabajo, hemos comprobado la verdad de la misma.

Nuestra serie se halló con el franco predominio de las enfermedades infecciosas (incluida la tbc), ya que alcanzó al 42 %, seguida por las insuficiencias cardíacas congestivas con 26,6 % y por último 24,2 % de enfermedades malignas (incluidas los linfomas), o sea, que casi la mitad eran determinadas por infecciones y la otra mitad, casi en forma proporcional, por cardiopatías congestivas y neoplasias.

Esta investigación nos permitió establecer una serie de premisas:

- a) La presencia de derrame pleural en una tbc o una neoplasia, frecuentemente permitió corroborar el diagnóstico, sea por el estudio citológico y/o bacteriológico o por el hallazgo de un exudado con proteínas mayores de 30 g%o y densidades mayores de 1020 a 1025. La reacción Rivalta con resultados muy variables nos determinó a no concederle la importancia que hasta ahora le asignábamos.

En nuestra experiencia, no hemos podido corroborar lo aseverado por Bariéty que aseguraba que la tasa de proteínas, en general, sobrepasaba los 40 g%o.

En cuanto a los derrames hemorrágicos 30 a 40, pertenecían a afecciones neoplásicas y, casi siempre, se caracterizaron por su tendencia a recidivar poco después de sucesivas punciones evacuadoras.

- b) Los derrames pleurales en las neumopatías de nuestro estudio, no guardaron concordancia con la clínica en 30 a 40 % de los casos, por lo que su hallazgo no permitió extraer conclusiones diagnósticas, salvo los determinados por los estudios bacteriológicos, que permitieron un tratamiento etiológico.
- c) En las insuficiencias cardíacas congestivas de nuestra investigación, comprobamos que, aproximadamente la mitad de los casos no concordaban con la clínica, por lo que sólo asignamos importancia, cuando los datos de la proteína menor de 15 g%o y densidad menor de 1015, nos hablan de un franco transudado. No debemos dejar de recalcar que frecuentemente, en los infartos de pulmón las proteínas sobrepasaban tales cifras y, que en algunos, adquirían aspecto hemorrágico, haciendo más equívoco el diagnóstico por el hallazgo de células sospechosas de atipia.
- c) Otras afecciones capaces de determinar DP, por su escasa cantidad, no deben ser tenidas en cuenta para el presente estudio.

*Conclusiones*: 1) en nuestro criterio, la división de exudados y transuda-

dos, no guarda relación apreciable con la clínica salvo cuando las cifras de proteínas son extremas, como en las neoplasias y tbc (mayores de 25-30 g%) o en los hidrotórax (menores de 10-15 g%).

2) En las insuficiencias cardíacas congestivas con tromboembolismo, es frecuente hallar tasas de proteínas en el término medio, constituyendo exudados, transudados y transudados o mixtos, como mejor denominación.

3) El hallazgo de un derrame pleural, en 3 de cada 4 enfermos, nos debe hacer sospechar afecciones neoplásicas, y, secundariamente, infartos de pulmón.

4) Creemos con otros autores, que la reacción Rivalta, sólo sirve para confundir al facultativo, ya que observamos asiduamente exudados negativos y tran-

sudados positivos, por lo que es conveniente desecharla.

5) A la densidad, sólo debe dársele importancia en la clínica cuando sus cifras son extremas: mayor de 1020 (exudado) y menor de 1015 (transudado).

6) No hemos pretendido hacer comparaciones con otras series, ya que los resultados de las mismas variarán con la especialidad que desempeñen los aa.

Nuestro trabajo, sólo refleja los hallazgos efectuados en una sala de Clínica Médica de varones, que pueden variar en el otro sexo.

*Resumen:* se realizó el estudio de 157 pacientes con derrames pleurales, con el objeto de determinar: 1º) Causas de los mismos. 2º) Valor diagnóstico de los exámenes del líquido pleural. 3º) Correlación con la clínica.



# MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTRÖM

Dres. CARLOS A. VINAL, ENRIQUE P. CABRERA, MERCEDES CASTAÑO,  
MARÍA DEL C. BESOZZI

Esta enfermedad que fue descrita por primera vez por Waldeström, en 1944, es una afección que está íntimamente emparentada con el mieloma múltiple y es una alteración irreversible de las proteínas con el carácter de una paraproteinemia.

Waldeström señaló como signos característicos:

- a) La presencia en el plasma de una macroglobulina, es decir, una globulina de peso molecular muy elevado, con constante de sedimentación S<sub>20</sub> en cantidad mayor del 15 % de las globulinas.
- b) La infiltración y proliferación en la médula ósea y demás órganos del SRE, de un tipo de células de estirpe reticular, pero que en su morfología recuerda a la serie linfocítica y a la plasmocítica, es decir, sería una reticulosis plasmolinfocitaria. Dichas células elaboran un exceso de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas que en 1940 fueron de-

nominadas por Apitz de "paraproteínas", consideradas por este autor como afines aunque diferentes de las gammaglobulinas normales.

Estas paraproteínas se encuentran en el mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldeström y enfermedad de Franklin, así como las que pueden aparecer en el curso de hepatopatías crónicas, infecciones, parasitosis y neoplasias diversas o en la llamada idiopática. Hasta fines de 1969 se habían publicado cerca de 400 casos de esta enfermedad.

Historia clínica N<sup>o</sup> 21.672, Sala 20, cama 17. F. C., sexo femenino, de 71 años. Ingresó el 1<sup>o</sup>-II-1969.

Motivo de internación: rectorragia, astenia, anorexia, palidez y pérdida de peso.

Antecedentes familiares: sin interés patológico.

Antecedentes personales: fue aparentemente sana hasta los 68 años.

Enfermedad actual: comienza hace tres años con síndrome dispéptico carac-



terizado por epigastralgias posprandiales, distensión abdominal, cólicos intestinales y diarreas. En febrero de 1968 primer episodio de proctorragia de 10 días de duración, se interna en sala de clínica médica.

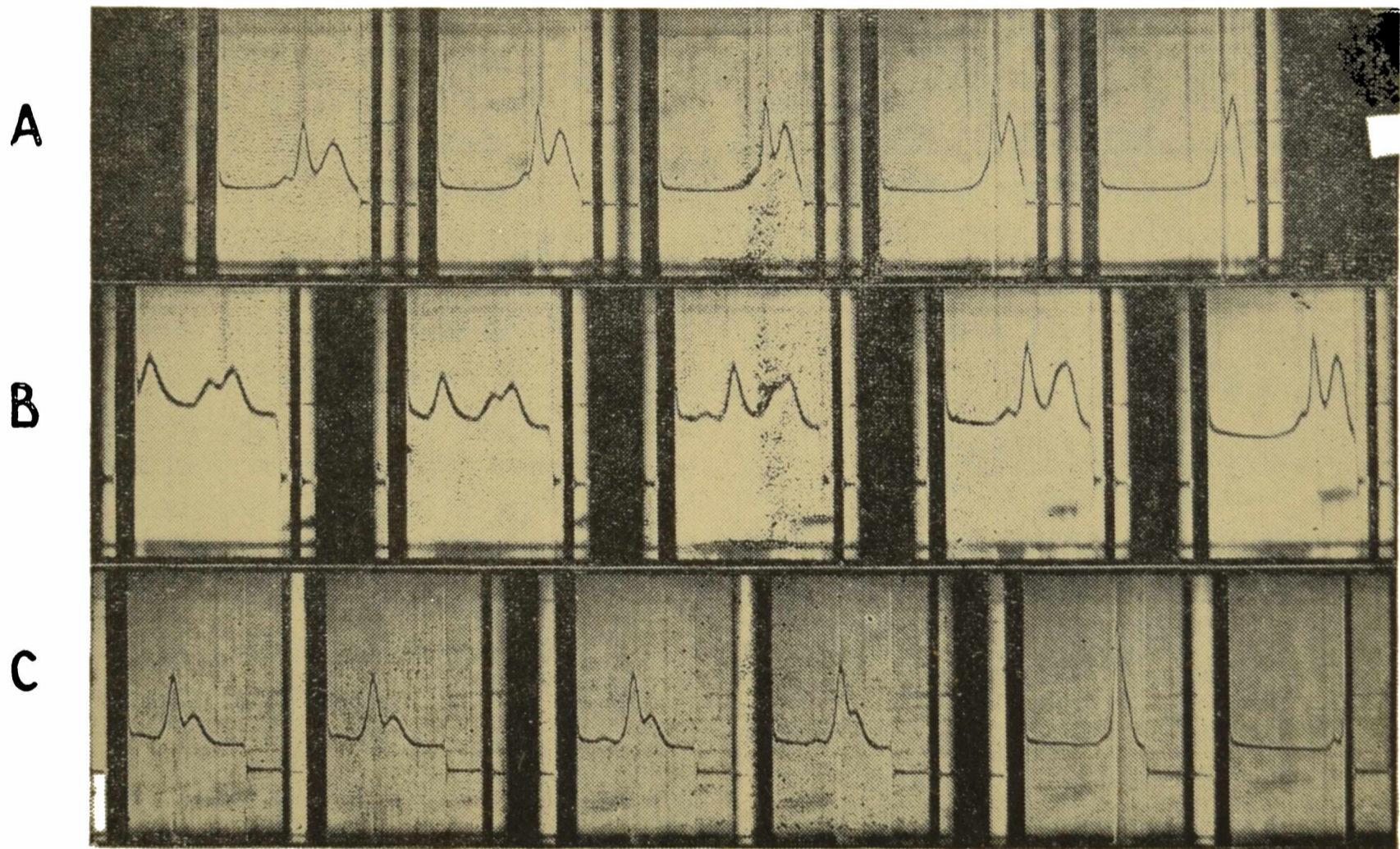
En junio y noviembre de 1968 se repiten proctorragias que motivan reinternación, en esa oportunidad tenía una anemia de 2.000.000 de eritrocitos por mmc., ERS de 160 mm en la primera hora y cifra normal de proteínas con hipalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El estudio rectosigmoideoscópico y radiográfico gastrointestinal sólo demostró diverticulosis colónica.

Primera internación en Sala 20, cama 17 por rectorragia y anemia.

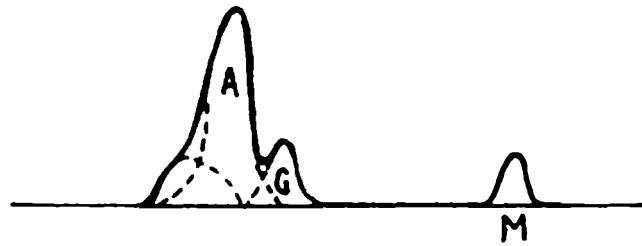
Estado actual: Deficiente estado de nutrición. Talla 158 cm.

Peso teórico: 56 kg., peso habitual 57 kg., pero actual: 40 kg. Se palpan ganglios en cuello, regiones axilares e inguinales, pequeños e indoloros. T. A.: 150 - 90 mm Hg. Pulso: 90 por min., regular, igual. Abdomen: hígado duro, liso e indoloro, altura 15 cm. Resto del examen, sin particularidades.

Eritrocitos: 2.520.000 por mmc., leucocitos: 6.000 por mmc., con fórmula leucocitaria dentro de límites normales. Hemoglobina: 7 gr %, ERS primera hora 162 mm. Hepatograma: Pruebas de labilidad proteicas positivas; concentración de protrombina: 72 %. Rectosigmoideoscopia normal. Estudio radioló-



**A**-F.C. (M.deW.). Proteinas totales 10,2 g % Dilución 1:7 Veloc. 42.040 r.p.m  
**B**-F.C. (M.deW.). Proteinas totales 10,5 g % Dilución 1:11 Veloc. 56.100 r.p.m.  
**C**-P.P. (Mieloma múltiple). Prot.tot. 10,8 g % Dilución 1:10 Veloc. 56.100 r.p.m.



*Esquema de los distintos componentes separables por la ultracentrífuga en el suero humano.*

gico de colon: diverticulosis. Estudio radiográfico de cráneo, extremidades, tórax y Columna vertebral, sin alteraciones patológicas laparoscopia y biopsia hepática: hepatitis reactiva. Electroforesis sobre papel: proteínas totales: 10.2 gm %, albúmina: 2.96 gm %, alfa: 1 030 gm %, alfa: 2 056 gm %, beta 1.0 gm % y gamma: 5,26gm %, el trazo correspondiente a esta última es en pico (Fig. 1). Estudio de viscosidad sanguínea: 5.1 (normal 1.4 a 1.8). Prueba de Sia: ++++. Orina: Bence Jones: negativa.

Medulograma:

Serie eritrocítica . . . . .	10, %
Serie granulocítica . . . . .	33.5 %
Linfocitos grandes . . . . .	13.5 %
Linfocitos pequeños . . . . .	11.0 %
Células plasmolinfoideas . . . . .	5.5 %
Plasmocitos . . . . .	4.0%
Células reticulares . . . . .	4.0 %
Serie megacariocítica normal.	

Inmunoelectroforesis: muestra una precipitación alrededor de posillo de aplicación, lo que es característico de la IgM patológica, dada la poca o nula difusión en el agar-gel de esta macroglobulina.

La ultracentrifugación muestra una onda M anormal, que es mayor que las correspondientes a la A, G y X, con una pequeña onda M que la sigue (Fig. 2).

Diagnóstico: Macroglobulinemia de Waldeström.

La enferma presentó repetidos episodios infecciosos broncopulmonares que respondieron a los antibióticos.

Reinternación: 12-I-70. Fallece con gingivorragias y rectorragias.

Estudio anatomopatológico: costilla y esternón: hiperplasia retículo-histocitaria, células plasmáticas PAS ±. Riñones: infiltrados intersticiales linfoplasmocitarios. Ganglios: células plasmáticas PAS ±. Hígado: hepatitis crónica activa, abundantes infiltrado portales y/o lobulillares de linfocitos, células plasmáticas PAS +.

*Cuadro clínico:*

La enfermedad afecta preferentemente al sexo masculino, con edades extremas entre 32 y 86 años, más del 80 % son pacientes que superan los 50 años.

Entre el 5 y el 7 % de los enfermos, según Mc Callister y col. presentan como únicas anomalías alteraciones bioquímicas.

Las manifestaciones de índole general como astenia, anorexia, adelgazamiento, moderada anemia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías se presentan con variable frecuencia entre el 30 y 70 % de los casos.

Las alteraciones clínicas más importantes, aunque no específicas de la afección están dadas por el síndrome de hiperviscosidad. La hiperviscosidad fue descrita ya en 1932 en el mieloma y en 1944 Waldeström la encontró asociada a la macroglobulinemia.

Fahey y col. en 1965 en un grupo de 25 enfermos describió el síndrome de hiperviscosidad sérica, caracterizado por trastornos oculares, hemorragias cutáneo-mucosas y signos neurológicos. Este síndrome es reversible, existiendo correlación entre el índice de viscosidad y las manifestaciones clínicas.

El signo más frecuente atribuible a la hiperviscosidad es la hemorragia en forma crónica o recurrente; gingivorragias, epistaxis, hematomas, petequias, hemorragias divestivas y a continuación de pequeños procedimientos quirúrgicos como extracciones dentarias, biopsias, etcétera. En fondo de ojo se encuentra: distensión de las venas retinianas; tortuosidad; al progresar el síndrome los vasos presentan dilataciones y estrecheces, tomando aspecto de salchichas; los estrecheces no corresponden a los entrecruzamientos arteriovenosos; la evolución posterior lleva a la producción de hemorragias digestivas y a continuación el fondo de ojo puede mostrar un cuadro indistinguible del edema de papila, con marcada distensión venosa, hemorragias y exudados.

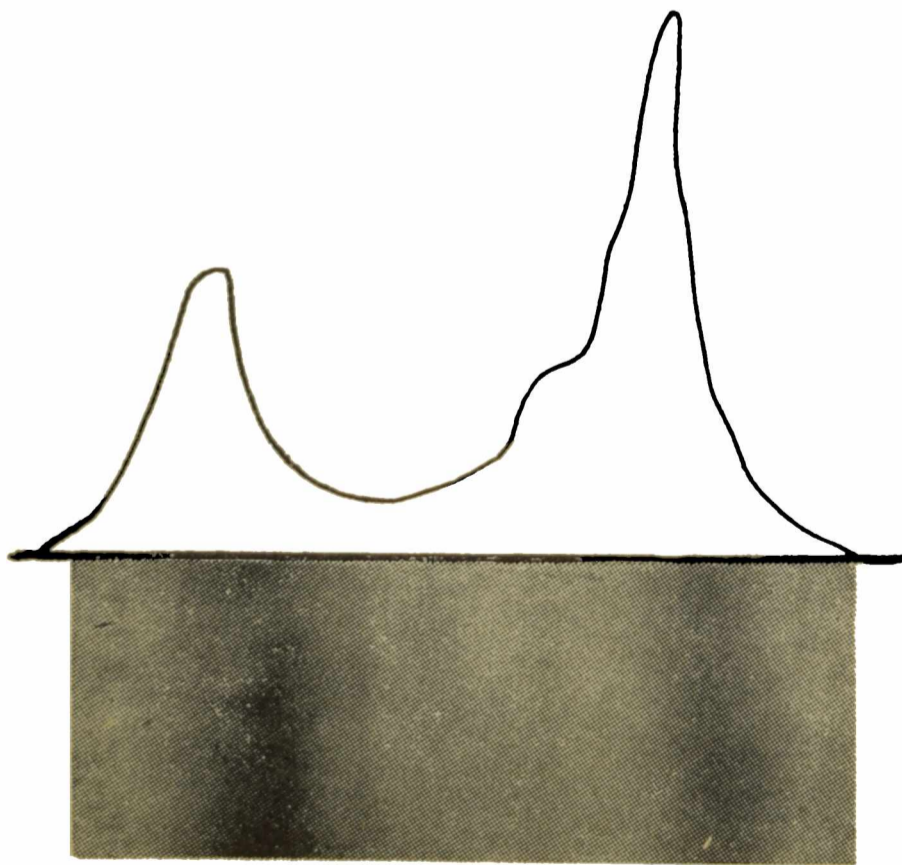
Las manifestaciones neurológicas son exponentes comunes del síndrome de hiperviscosidad: cefaleas, vértigos, nistagmus, acúfenos, ataxia, parestesias, diplopia, hipotensión postural solas o en varias combinaciones.

Los signos descritos son de presentación variable, pero en general se hacen ostensibles cuando los valores de viscosidad sérica sobrepasan cuatro veces los normales, siendo éste de 1.4 a 1.8

Son habituales las manifestaciones broncopulmonares inespecíficas, consecuencia lógica de la disminución de las inmunoglobulinas normales y que responden a los antibióticos.

En general no está alterado el sistema esquelético, pero existen formas intermedias donde se encuentran focos óseos circunscritos como los del mieloma; en estos casos se ha encontrado proteína de Bence Jones en orina.

Aproximadamente el 10% de los casos la enfermedad se complica con neoplasias secundarias (carcinoma laríngeo, bronquial, uterino, etc.). Wurhmann deja el interrogante sobre la relación existente entre neoplasias y disminución de las gamma globulinas normales.



#### ELECTROFORESIS SOBRE PAPEL:

Proteínas totales:	10,2 g %
Albúmina	2,96 g %
α <sub>1</sub> -Glob.	0,30 g %
α <sub>2</sub> -Glob.	: 0,56 g %
β - Glob.	: 1,09 g %
γ - Glob.	: 5,26 g %

## Exámenes complementarios

*Alteraciones hematológicas:* Mc Callister y col. encuentran anemia normocítica y normocrómica en el 89 % de 230 casos. Ocasionalmente ha sido descrita anemia de tipo hemolítico.

La cifra de leucocitos es habitualmente normal, aunque Seligmann en un paciente encontró una cifra de 60 mil; en general la fórmula está dentro de valores normales, pero puede haber una linfocitosis relativa que en algunos casos llega al 70 %.

Una plaquetopenia se observó en un 10 % de los 190 casos recopilados por Imhof y col.

La ERS habitualmente es elevada, aunque en casos raros se obtienen valores normales (8 en 220 recopilados por Mc Callister).

Es típica la intensa aceleración inicial de la ERS en las paraproteinemias específicas: a los 10 minutos puede sobrepasar los 100 mm. Waldeström describe casos en los que este signo se ha anticipado en años a la presentación de la macroglobulinemia.

La médula ósea ha sido encontrada anormal en la mayoría de los casos descritos en la literatura y solamente en el 5 % no había alteraciones. En el recuento diferencial la alteración más característica es la presencia de células plasmolinfocitarias que varían entre el 10 y el 90 % en la mitad de los casos; porcentajes similares de pequeños linfocitos han sido hallados en un 30 %. El mielograma puede ser confundido con el de la leucemia linfoidea crónica, linfosarcoma y mieloma múltiple. El diagnóstico diferencial se hace en base del hallazgo de las células plasmolinfocitoides conteniendo material PAS positivo intranuclear e intracitoplasmático,

que según Dutcher y col., se encontraría solamente en la macroglobulinemia.

*Alteraciones séricas:* La prueba de Sia se ha encontrado positiva entre el 80 y 90 % de los pacientes; no es específica de esta afección, pues ha sido encontrada positiva en el kala-azar, cirrosis hepática, tuberculosis, malaria crónica y lupus eritematoso sistémico.

La hiperproteinemia es uno de los hallazgos más típicos de la enfermedad, aunque en algunos casos se han encontrado cifras normales y aún disminuidas: se hace a expensas de una banda característica en el proteinograma, en pico, homogénea en la zona beta o gamma.

La electroforesis sirve para identificar las globulinas del plasma en alfa, beta y gamma, pero no permite descartar que una banda o pico homogéneo situado en la zona beta de la electroforesis pueda ser, como a veces ocurre, una inmunoglobulina gamma.

Mediante la inmunoelectroforesis se puede identificar desde los trabajos de Grabar diversos subtipos existentes dentro de la fracción gamma, cuali y cuantitativamente la globulina más importante, habiéndose identificado las fracciones IgA, IgG, IoM, IoE, IgD e IoND. En la enfermedad de Waldeström la paraproteína que se halla en exceso es la fracción IgM macroglobulina.

Como la IgM patológica difunde con dificultad en el agar-gel permanece total o parcialmente en el punto de aplicación en el posillo, presentándose entonces dos bandas: la patológica que circunda el posillo y la IgM fisiológica que precipita en su lugar habitual, pero disminuida y a veces incluso no objetivable.

Otro método fundamental para el estudio de las proteínas es su compartimiento en la ultracentrífuga; por este método se separan las proteínas séricas

según su peso molecular en cuatro fracciones: A: albúmina, G: globulina, X: lipoproteínas y M: macroglobulinas.

En los sueros normales se observa que la albúmina tiene una constante de sedimentación de 4S (Svedberg Flotation) las globulinas alfa, beta y gamma 7S y las IgM una constante de 19S.

En condiciones patológicas (M de W) la onda M aparece como una onda de igual o mayor altura que el componente AGX y netamente separada de él; existen a veces varias bandas M que sirven para certificar más el diagnóstico.

#### *Anatomía patológica*

Las alteraciones patológicas se encuentran en la mayoría de los casos en los ganglios linfáticos, médula ósea y bazo; además se han encontrado lesiones en el hígado, riñones, suprarrenales, pulmones, músculos estriados, hipofisis, páncreas, glándulas salivares y cerebro. Hay un infiltrado que es casi siempre difuso, pero a veces se observan formaciones tumorales, como el caso de Strunge donde el tumor infiltraba gran parte del pulmón, bronquio y pleural derecha.

Según Le Beux y Ganter las lesiones más características y que facilitan el diagnóstico, colocándolas al mismo nivel que la ultracentrifugación y la inmunoelectroforesis, se encuentran en la médula ósea y ganglios linfáticos. En la médula ósea se encuentra una infiltración celular densa constituida en su mayor parte por elementos linfoides, plasmocitos y formas de transición plasmolinfocitarias, además de células reticulares y mastocitos.

Los elementos normales de la médula están ahogados por esta proliferación.

En los ganglios linfáticos se constata el mismo poliformismo celular encontrado a nivel de la médula, pero con

mayor proporción de elementos linfoides.

Los estudios histoquímicos demuestran la existencia de depósitos PAS positivos intranucleares, intracitoplasmáticos e intercelulares en proporción que varía en los distintos casos y que en algunos llegan a invadir en forma masiva la estructura glandular.

La inmunofluorescencia ganglionar ha mostrado que las células de tipo plasmocitario y proplasmocitario fijan los anticuerpos anti-IgM marcados con fluoresceína; esto mismo ha sido observado en la médula ósea por Dutcher y Fahey.

Le Beux y Ganter concluyen que hay un conjunto de hechos que permiten afirmar que la macroglobulina está segregada por la serie plasmocitaria en esta afección; esto descarta la hipótesis de Dameshek de que esta enfermedad sería un trastorno inmunoproliferativo de la serie linfocitaria.

La etiología de la macroglobulinemia de Waldenström es desconocida; sin embargo Bottura y col., German y col. y recientemente Benirschke y col. han comunicado cuatro casos de esta enfermedad en los que observaron anomalías cromosómicas enteramente particulares: han encontrado un cromosoma extra del grupo A en cultivo de sangre periférica o médula ósea que parece estar limitado a las células del sistema plasmolinfocitario. Para estos autores esta anomalía parece muy particular para que pueda ser considerada sin relación con la enfermedad, pero sus vinculaciones son aún imprecisas. Benirschke sugiere que serían las células portadoras de este cromosoma anormal las que segregarían las macroglobulinas.

#### *Diagnóstico diferencial*

Debe efectuarse sobre todo con el mieloma múltiple, también hiperprotei-

némico y con ERS elevada, en el que son habituales las lesiones óseas y la proliferación de las células plasmáticas. Es rara en la macroglobulinemia la proteinuria de Bence Jones, recordando que en el mieloma se encuentra en más del 50% de las cosas.

Tanto el mielograma de la macroglobulinemia como el de la leucemia linfática crónica aleucémica suele mostrar una análoga infiltración "linfoide" en oposición a la infiltración plasmática observada en el mieloma múltiple; pero a menudo la diferenciación morfológica por el mielograma es difícil, siendo imprescindible la ultracentrifugación y el estudio inmunoelectroforético para diferenciar estos procesos.

La enfermedad de Franklin o de las cadenas pesadas descrita en 1964, es otra paraproteinemia que en la electroforesis se acompaña de un gran pico en la zona gamma; en esta afección no se produce exceso de inmunoglobulina completa sino de una fracción de ésta, constituida por las cadenas pesadas (con un peso molecular de 55,000) que no han llegado a integrar la inmunoglobulina IgG.

Afecta a varones de 40 a 70 años, se acompaña de fiebre, linfadenomegalia e infiltración plasmolinfocítica cutáneo-nodular. Es frecuente el edema y eritema del paladar blando que pueden causar obstrucción respiratoria. Hay anemia moderada con linfocitosis, la eosinofilia es muy pronunciada, el mielograma muestra plasmocitosis de hasta el 35%, muchos de ellos atípicos. En ganglios linfáticos se observa proliferación de células reticulares, plasmáticas y eosinófilas.

En todos los casos hay proteinuria entre 4 y 15 gm, que se produce por su bajo peso molecular, dado que el um-

bral de filtración renal es de 70.000; no se encuentra proteína de Bence Jones.

En la inmunoelectroforesis se halla una relación de identidad parcial con la IgG, no con la IgA, IgM, ni con la proteína de Bence Jones.

### *Evolución*

De acuerdo a Mc Callister y col. se pueden considerar tres modalidades evolutivas:

- a) *Tipo asintomático*: aparentemente limitado a anomalías bioquímicas, en el cual a lo largo de su evolución pueden aparecer manifestaciones clínicas.
- b) *Tipo de evolución lenta*: son enfermos que viven muchos años, algunos hasta 26, como un caso citado por Imhof.
- c) *Tipo progresivo*: es el que ocurre habitualmente, en el cual el cuadro clínico y sus complicaciones aparecen precozmente; el tiempo de supervivencia oscila entre 4 y 5 años. La muerte se produce por sepsis, complicaciones pulmonares, hemorragias masivas, caquexia y/o coma.

### *Tratamiento*

Los pacientes sin grandes molestias subjetivas ni complicaciones pueden no necesitar durante años tratamiento especial,

Dada la naturaleza neoplásica de la enfermedad se han usado diversos citotóxicos de tipo alquilante: uretano, mostazas nitrogenadas y ciclofosfamida, pero es con el clorambucil menos mielotóxico que mejores resultados dio; en algunos casos remisiones totales de hasta dos años y medio con desaparición de los infiltrados de los órganos hematopoyéticos y de las anomalías proteicas.

El clorambucil se usa en dosis de ataque de 0.2 mg/kg/día, por vías bucal, en ayunas durante 3 a 4 semanas, lapso en el cual habitualmente se producen las remisiones, siguiendo luego con dosis de sostén de 0.1/mg/kg/día; esta dosis debe ser mantenida durante largo tiempo, si el resultado de los controles clínicos y hematológicos lo permiten.

La prednisona ha sido usada con poco o ningún resultado en el tratamiento de esta enfermedad; su principal indicación es la anemia hemolítica que ocasionalmente se encuentra, en dosis de 60 a 80 mg diarios como dosis inicial, disminuyendo luego y de la manera habitual según la evolución de las complicaciones; otra indicación sería la depresión de la médula ósea provocada por los citotóxicos, asociada a las transfusiones de sangre fresca.

Al usar estos fármacos hay que tener en cuenta que son inmunosupresores y que esta enfermedad se acompaña de una disminución de las inmunoglobulinas normales con producción y secreción defectuosa de anticuerpos y la consiguiente mayor susceptibilidad a las infecciones, por lo que hay que extremar las medidas de control clínico y de laboratorio.

El buen resultado de la plasmáferesis ha hecho que dejen de usarse sustancias como el mercaptoetanol y la penicilamina, que actuarían despolimerizando las macroglobulinas con la consiguiente disminución de la viscosidad sanguínea.

La plasmáferesis preconizada por Fahey y colaboradores, para los casos de síndrome de hiperviscosidad, consiste en la extracción de sangre y la reinyección de los elementos figurados, es decir extracción de plasma. El procedimiento se basa en que el 80 % de las macroglobulinas del organismo están en el plasma, mientras que la Ig y la albúmina están en una proporción del 40 %.

Se extraen de 400 a 500 ml de plasma día por medio durante la primer semana, siguiendo dos veces por semana hasta totalizar 10 a 15 lts en 2 ó 3 meses, supeditado al cuadro clínico y al índice de viscosidad.

Es especialmente útil como método de urgencia para las hemorragias incoercibles, como paraproteinémico, alteraciones oculares graves y crio-macroglobulinemia, que retroceden rápidamente; al obtenerse la mejoría se inicia el tratamiento con clorambucil.

# NOCIONES DE INMUNOLOGIA

Dr. CARLOS A. VINAI

Cuando un cuerpo extraño con calidad de antígeno, es decir una proteína o fracción de ella (hapteno) agrede al organismo, se trate de medicamentos, componentes bacterianos virales o de su propio organismo, éste pone en marcha mecanismos de defensa que constituyen las bases de la inmunidad.

En 1952 Bruton describe el caso de un joven con infecciones bacterianas recurrentes en el que halló valores bajos de inmunoglobulinas circulantes demostrando con ésto deficiencia de inmunidad humoral.

Esto renovó el interés por el campo de la inmunología clínica comprobándose que las respuestas inmunológicas se manifestaban a través de mecanismos humorales y celulares.

Los años posteriores aportaron perfeccionamientos a estos conceptos comprobándose que eran posibles deficiencias parciales de inmunidad humoral o celular y que ellas podían ser congénitas o adquiridas.

En 1966 Molmes y colaboradores modificaron el concepto clínico respecto al paciente que presentaba infecciones reiteradas, ya que demostraron que la inmunidad humoral y celular, era una etapa tardía en la respuesta inmunológica y que existían fases previas que se sucedían en el organismo inmediatamente a la llegada de un antígeno, determinando una compleja "reacción de defensa" en la que participaban los vasos de pequeño calibre y determinadas células, entre las que se encontraban los mastocitos que liberarían sustancias como la histamina, bradiquinina serotonina, que producirían rápida contracción de casi todos los músculos lisos, excepto la de los pequeños vasos, cuya musculatura, por el contrario, se relajaría y la SRS - A (Show reacting substance allergy), quizás la sustancia más importante, responsable de la acción prolongada histaminosímil a nivel de la musculatura lisa, que también la produciría.

Como consecuencia de la acción de estas sustancias se produciría rémora



del riego sanguíneo en los capilares vecinos, adherencia de los leucocitos al endotelio vascular, diapédesis de elementos celulares a través de las paredes vasculares, migración dirigida (quimiotaxis) de leucocitos hacia la zona inflamatoria, fagocitosis, adherencia inmune y hemólisis inmune. Se necesitaría la activación "del sistema del complemento" para una función óptima de procesos como la fagocitosis, la quimiotaxia, la adherencia inmune y la hemólisis inmune.

Esta primer etapa se conoce como "rama aferente" de la respuesta inmune.

Los acontecimientos que se sucederían posteriormente, en los que participarían las inmunoglobulinas (inmunidad humoral) y la inmunidad celular, se conocerían como "rama eferente" de la respuesta inmunitaria y estaría íntimamente relacionada con el linfocito (esquema nº 1).

No podemos hablar de inmunidad sin referirnos a él. La biografía del linfocito ha pasado por distintas etapas: en una primera morfológica su pequeño diámetro (de 6 a 10 micrones) con escaso citoplasma y su gran núcleo, no reflejaban el importante papel que los estudios recientes han revelado en los fenómenos inmunológicos. Se considera al linfocito la célula más ubicuitaria del organismo.

El núcleo del linfocito constituye un archivo mnemotécnico genético mediante el cual el organismo reconoce a sus propios constituyentes en caso de destrucción tisular sin inducir la formación de anticuerpos contra él.

Si la "memoria inmunológica" del linfocito fracasa en ese reconocimiento pueden desarrollarse fenómenos de auto-agresión y con ello instalarse una enfermedad autoinmune; dicha memoria

sirve también para reconocer sustancias extrañas que en calidad de antígenos se incorporan al organismo permitiendo así poner en marcha mecanismos celulares y humorales capaces de destruirlos.

En los linfocitos desde el punto de vista dinámico, se reconocen poblaciones celulares diferentes no fácilmente diferenciables por su aspecto morfológico; así existiría un grupo fabricado por el timo (órgano cuya función inmunológica era desconocida hasta 1960), linfocitos de vida corta llamados timo dependientes y otras población linfocitaria que tendría origen en los órganos linfoides periféricos.

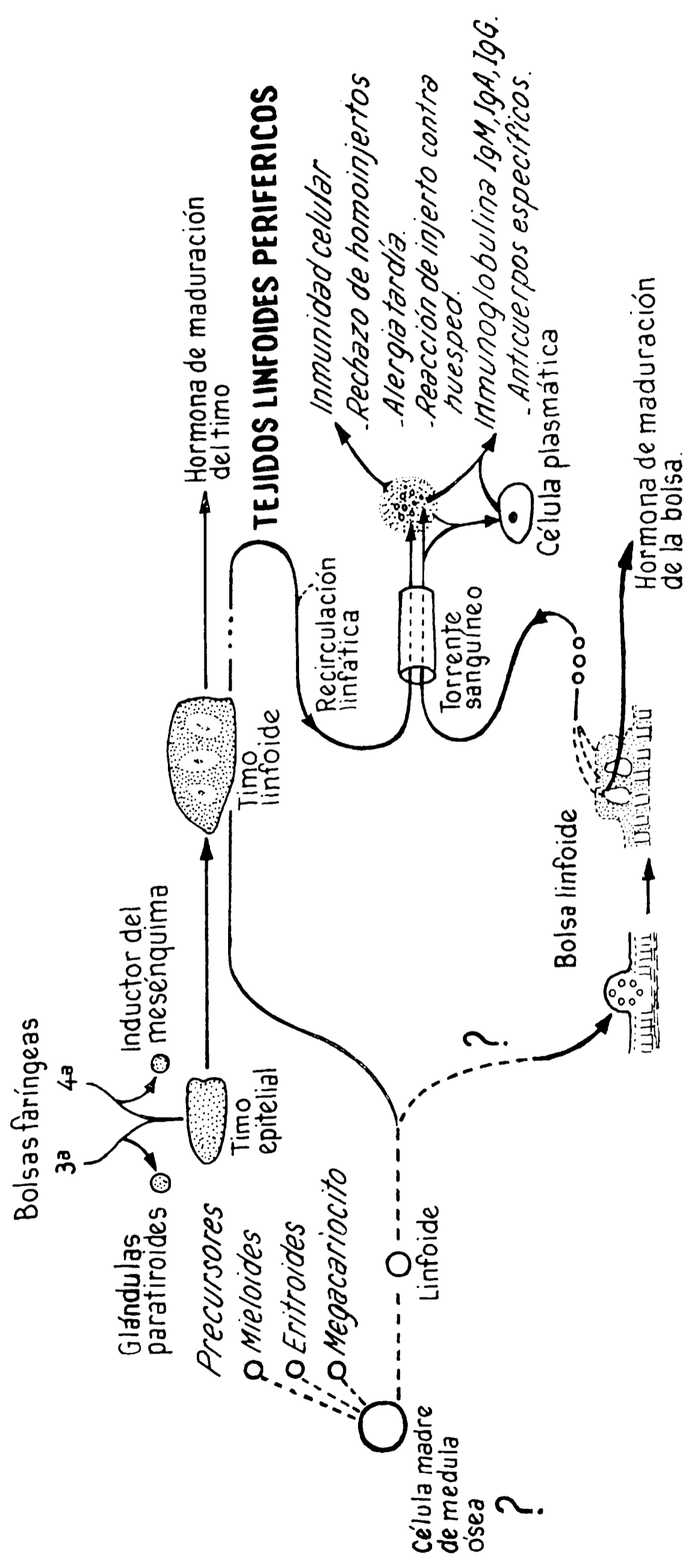
Dicha población linfocitaria sería de larga existencia biológica con una duración de vida, que según algunos autores abarcaría desde un año hasta la del propio individuo. Serían los portadores de la memoria inmunológica.

Los linfocitos portadores de este archivo inmunitario pueden ser destruidos en circunstancias patológicas. Dicho proceso se llevaría a cabo en los tejidos linfoides periféricos. Los elementos proteicos nucleares que poseen la memoria inmunológica no se destruirían siguiendo proceso catabólicos inciertos, sino que se incorporarían a otros linfocitos jóvenes haciendo transferencia del archivo mnemotécnico.

Cuando un antígeno agrede al organismo, dos serían los mecanismos en la etapa eferente que se pondrían en marcha para bloquearlo:

1) El linfocito de vida prolongada, constituido en elemento celular inmunitario, configuraría la "inmunidad celular", y 2) la estimulación de plasmocitos que elaborarían las inmunoglobulinas correspondientes constituirían la llamada "inmunidad humoral". Para que esto ocurra, el linfocito debe poseer memoria inmunológica, la que se puede de-

## DESARROLLO DEL SISTEMA DEL TIMO



## DESARROLLO DEL SISTEMA DE LA BOLSA

*Representación esquemática del desarrollo del sistema linfoide.  
(Según Hoyer J.R y col. Medicine 47: 201-1968)*

mostrar y valorar a través del test de transformación linfoblástica. Preparando cultivos "in vitro" de linfocitos el número de mitosis que en ellos se produce es solamente del 1%; cuando sobre los linfocitos actúa un antígeno del cual tienen memoria y para el cual están sensibilizados, provocan una transformación linfoblástica elevada.

Esto ha servido para que se pueda estudiar "in vitro" si los linfocitos de un portador determinado son sensibles a ciertos antígenos.

Se colocan estos linfocitos "in vitro" en contacto con los citados antígenos. Si el paciente tiene hipersensibilidad frente a ellos tendrá un porcentaje de transformación linfoblástica muy alto.

Estos estudios se efectuaron en forma fortuita en observaciones en virtud de la cual la fitohemaglutinina (un extracto de la judía o frijol corriente) produce mitosis en los linfocitos de la sangre humana periférica.

Se cultivaron linfocitos con fitohemaglutinina (PHA) durante 72 horas. En ese período se comprobó que el 95 a 99% de los pequeños linfocitos sufren transformación linfoblástica; sin PHA, sólo el 1% a 5% sufren esta transformación.

Por lo expuesto se reconoce que la inmunidad celular y humoral está relacionada íntimamente con el linfocito y que por estudios de fisiología comparada y de enfermedades congénitas humanas se ha podido diferenciar perfectamente a estos dos sistemas.

Experimentos llevados a cabo en aves han demostrado que el sistema linfoide está formado por dos poblaciones celulares funcionalmente diferenciables, cada una de las cuales está dotada de una influencia distinta.

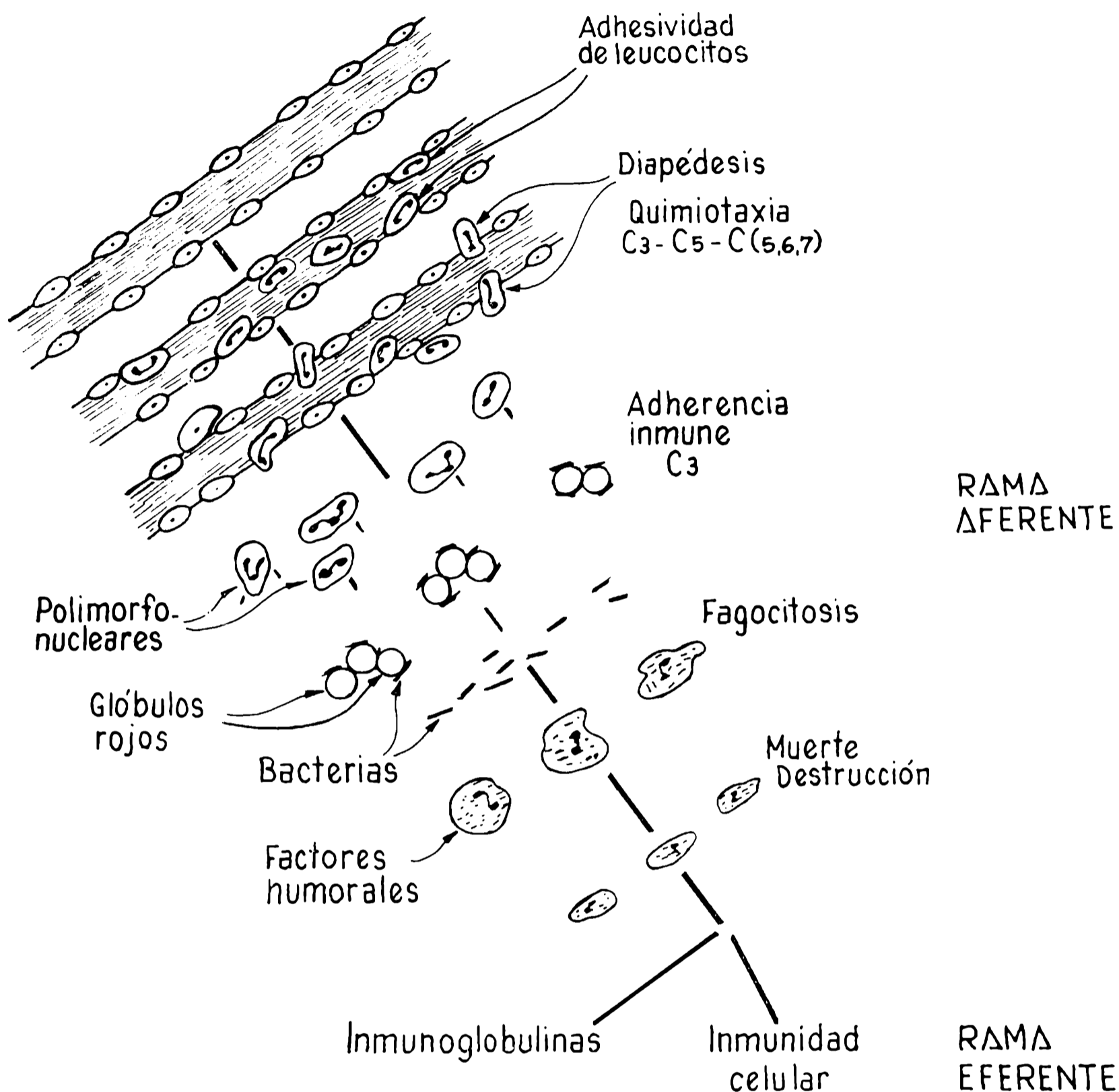
Estudios utilizando marcadores cromosómicos para analizar el desplazamiento de células madres nacidas del saco vitelino revelaron que sufrirían migraciones seriadas desde este saco al hígado y a la médula fetal, donde por influencia del microambiente adecuado éstas células madres bases se diferenciarían en líneas específicas de células hematopoyéticas. Una de esas líneas de diferenciación produciría células linfoides que pueden tomar dos caminos: timo u órganos linfoides periféricos. Esquema 2.

Dentro del timo la célula madre linfoide encuentra un micromedio ambiental que provoca la diferenciación hacia una población de células linfoides mediadas por células, es decir "inmunidad celular".

capaces de expresar respuestas inmunes

El mismo progenitor linfoide encuentra un medio microquímico diferente en la "bolsa de Fabricio" en el pollo. (Formación linfoepitelial que en las aves se encuentra ubicada inmediatamente por delante de la cloaca). Su equivalente en el hombre y en los demás mamíferos aún no se había identificado; pero recientes estudios lo vinculan al sistema linfático parenteral (anillo de Waldeyer, amígdalas y folículos faríngeos; folículos intestinales, apéndice; lámina propia del intestino, folículos y centros germinativos de los ganglios y del bazo). Esta célula plasmática progenitora sufre una serie de diferenciaciones que van a originar diversas líneas celulares, productoras cada una de un tipo específico de inmunoglobulina, es decir, cada grupo celular produciría una de las seis inmunoglobulinas conocidas: IgA; IgG; IgM; IgD; IgE e IgND.

Tendríamos así constituido dos sistemas; uno integrado por el timo y otro



*Representación esquemática de factores que intervienen en la rama aferente y eferente de la inmunidad.*

*M.E. Miller. (Clin. Méd. de Norte América. Mayo 1970, pág 715)*

por la bolsa de Fabricio. El timo y sus órganos dependientes, formados por la profundidad de las áreas corticales de los ganglios linfáticos y las vainas pararteriales del bazo. Estos linfocitos timo dependientes tendrán las funciones de:

1º manifestar reacciones de hipersensibilidad tardía;

2º rechazo de homoinjertos y

3º provocar la reacción de injertos contra huésped.

Estas tres funciones constituyen manifestaciones de la "inmunidad celular".

El otro sistema estaría integrado por la bolsa de Fabricio en las aves y en el hombre constituido por el anillo de Waldeyer, folículos intestinales, apéndice,

lámina propia del intestino, folículos y centros germinativos de los gánglios y del bazo. Dicho sistema induciría a la formación de células plasmáticas y linfocitos claros, responsables de la elaboración de inmunoglobulinas gammas con función de anticuerpo ante la estimulación de antígenos y que constituyen la llamada "inmunidad humoral".

Estas conclusiones fueron confirmadas por hechos experimentales llevados a cabo en las aves. En los pollos a los que se les extirpaba la "bolsa de Fabricio", presentaban agammaglobulinemia y no producían ningún antígeno; no existían células plasmáticas en la médula ósea ni en la lámina propia del intestino. En los ganglios linfáticos no había folículos ni centros germinativos en la zona cortical periférica, es decir, la inmunidad celular estaba conservada.

En oposición a esto, los pollos timentomizados poseían un número bajo de linfocitos, carecían de linfocitos pequeños en la pulpa blanca del bazo y no podían rechazar homoinjerto de piel o manifestar alergia tardía. Sus linfocitos no podían originar enfermedad de injerto contra huésped; es decir, la inmunidad celular estaba perturbada. La concentración sanguínea de inmunoglobulina era normal, la respuesta de anticuerpo a la mayor parte de los antígenos estaba conservada; había células plasmáticas en número normal en bazo, ganglios linfáticos y lámina propia de intestino. La inmunidad humoral estaba conservada.

En medicina una oportunidad para estudiar los dos tipos de inmunidad la celular y la humoral, se presenta en:

- 1º en la aplasia tímica congénita o síndrome de Di George;
- 2º en la agammaglobulinemia congénita tipo Bruton, y

3º en la agammaglobulinemia linfopénica tipo suizo.

El prototipo del síndrome de deficiencia inmune de tipo celular es la enfermedad de Di George, de la bolsa Faringea III y IV (aplasia Tímica). Estos pacientes no desarrollan timo ni paratiroides del primordio de las bolsas faríngeas III y IV, en consecuencia después del nacimiento sufren tetania hipocalcémica y en su sangre periférica y en médula ósea no hay linfocitos pequeños. En la radiografía lateral del torax la sombra tímica no es visible. El síndrome de Di George se encuentra en familias con antecedentes de polimortilidad infantil; los lactantes son muy sensibles a la micosis y tienen predisposición a sufrir infecciones virales graves, como rubeola y varicela. La vacunación antivariólica puede causar vacuna progresiva y la vacuna con virus vivo de sarampión producir un sarampión grave.

La vacunación con BCG puede desarrollar reacciones mortales, en los pacientes portadores del síndrome de Di George. Como tales pacientes carecen de la capacidad de rechazar células histoincompatibles las transfusiones de sangre completa que contengan linfocitos viables inmuñocompetentes, pueden iniciar una enfermedad rápidamente mortal de injertos contra huésped; vale decir, la transfusión de sangre ocasiona invariablemente una enfermedad que comienza de 7 a 10 días después de la transfusión caracterizada por fiebre alta, exantema morbiliforme, hepatoesplano-meglia, diarrea, anemia y finalmente pancitopenia y muerte a los 15 días. Si la transfusión es imprescindible debe realizarse con sangre almacenada extraerse la capa de glóbulos blancos e irradiar las células restantes con 3000r antes de administrarla. Los pacientes afectados de síndrome de Di George tienen particular tendencia a presentar linfo-

mas, reticulosarcomas, carcinoma y epitelomas.

El tratamiento de la deficiencia inmunológica celular se ha logrado trasplantando timo fetal, para proporcionar un microambiente en el cual puede tener lugar la diferenciación de las células precursoras linfoides.

Se teme que una vez que estas células se diferencien para transformarse en linfocitos pequeños inmunocompetentes dependientes del timo, puedan rechazar el timo trasplantado produciendo al huésped una vuelta a la situación inmunológica original.

Parecería que esto está ocurriendo en el niño al que se le efectuó el trasplante en la ciudad de Cleveland. Lo antedicho sugeriría que estos pacientes necesitarían trasplante reiterados de timo.

La forma recesiva de agammaglobulinemia ligada al sexo o Agammaglobulinemia congénita de tipo Bruton es otra variedad de estudios de la inmunidad.

Son pacientes del sexo masculino con deficiencia de inmunoglobulina los que tienen particular tendencia a padecer infecciones repetidas con piógenos del tipo neumococo, meningococo, o estreptococo. La respuesta de anticuerpos, aún a la estimulación repetidas de antígenos, es deficiente o nulo. Por lo tanto no hay células plasmáticas en médula ósea, ganglios linfáticos e intestino.

En oposición a la extraordinaria sensibilidad a la infección por piógenos, estos pacientes presentan reacciones inmunológicas normales a las infecciones por virus u hongos. La vacunación antivariólica provoca una inmunización normal. En contraste muestran gran susceptibilidad a la infección con virus de la hepatitis que les causa regularmente una hepatitis crónica progresiva o fulminante. Este hecho debe tenerse en cuenta al transfundir sangre o plasma.

La inmunidad celular está conservada y las complicaciones a las que están expuestos son: artritis, síndrome de mala absorción y leucemia.

No existen otras formas de procesos malignos como los que ocurren en la enfermedad de Di George.

Estos pacientes mejoran con inyecciones mensuales de gamma globulinas, excepto los que presentan infecciones pulmonares de origen sinusal en los que debe agregarse el drenaje postural, los ejercicios de respiración profunda y antibióticoterapia.

Los pacientes con Agammaglobulinemia de tipo Bruton carecen de I g M; I g A; I g D e I g E y pueden presentar cantidades pequeñas de I g G en su plasma.

La agammaglobulinemia linfopénica de tipo suizo reproduce en clínica las experiencias obtenidas en los pollos que son sometidos a timectomía y bursectomía al nacer.

Estos niños presentan una deficiencia humoral y celular superpuesta.

La patogenia de esta enfermedad incluye una deficiencia o ausencia de líneas de células madres de tipo inmunoblasto.

Ocurre en varones y la muerte se produce antes del año o iatrogénicamente por vacunas antivariólicas, BCG o transfusión de sangre, o por infecciones graves respiratorias, bacterianas, virales u hongos. El tratamiento sería: injerto de médula ósea y timo.

Lo descrito hasta aquí se refiere a deficiencias inmunológicas congénitas de la inmunidad celular (síndrome de Di George) de la inmunidad humoral (agammaglobulinemia congénita tipo Bruton) y a la deficiencia combinada humoral y celular (agammaglobulinemia linfopénica, tipo suizo).

Se han referido deficiencias congénitas aisladas de una inmunoglobulina, con normalidad de las restantes. Tal es el caso de la deficiencia aislada de I g A, cuya frecuencia se calcula que existe en el 1% de la población general. Su déficit puede no originar enfermedades asociadas, ni síndromes característicos. Los que presentan síntomas pueden hacerlo a través de tres síndromes:

- a) trastornos pulmonares de origen sinusal (asociado frecuentemente a déficit de I g E);
- b) mala absorción intestinal y síndrome de Esprue;
- c) enfermedades autoinmunes, como artritis autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus eritematoso y tiroiditis.

Se han descubierto en estos pacientes anticuerpos antitiroideos y factores reumatoides.

El papel de la agammaglobulinemia I g A sería el de proporcionar un sistema de anticuerpos locales capaces de actuar como anticuerpos bloqueadores para sustancias alergénicas del tubo digestivo, por ejemplo, alimentos y microorganismos, que al penetrar en el huésped en su estado natural podrían desencadenar respuestas inmunes. Dichas respuestas establecerían reacciones cruzadas con tejidos del huésped originando así enfermedades autoinmunes.

Estudios de inmunofluorescencia en pacientes con deficiencias intensas de I g A han demostrado poco o ninguna célula plasmática, productora de I g A, en la lámina propia del intestino y en los ganglios linfáticos, en contraste con el aumento de células plasmáticas productoras de las restantes inmunoglobulinas.

Los pacientes con deficiencias aisladas de Inmunoglobulinas I g A, asocia-

da al síndrome de tipo Esprue e infecciones respiratorias crónicas, parecen beneficiarse con transfusiones de plasma fresco y una dieta exenta de gluten, aunque los valores de I g A no se normalizan.

Otras deficiencias inmunológicas primarias parciales incluyen el síndrome de Wiskott - Aldrich y la ataxia - telangiectasia.

También se han descrito deficiencias inmunológicas de comienzo tardío, donde se combinan defectos de la inmunidad celular y humoral llamadas hipogammaglobulinemias de comienzo tardío (adquiridas); que representan la forma más frecuentes de deficiencias inmunológicas en la población general.

Estos pacientes adultos y niños, presentan valores bajos de inmunoglobulinas, forman pocos anticuerpos a la estimulación antigénica, sufren infecciones repetidas con elementos patógenos extracelulares piógenos y encapsulados tales como neumococo, meningococo, estreptococo, etc. Pueden mejorar con gammaglobulinas mensualmente.

Pueden presentar respuestas inmunes deficientes de tipo celular, que se asocia en etapas tardías a la deficiencia humoral.

Tienen extraordinaria tendencia a presentar procesos malignos linfoides, linfomas y leucemia que puedan ocurrir año después de establecido el diagnóstico de la deficiencia inmunológica, como también sarcomas, carcinomas y epitelomas.

Resumiendo: las deficiencias inmunológicas primarias congénitas (enfermedad de Di George, agammaglobulinemia tipo Bruton, agammaglobulinemia linfopénica tipo suiza, deficiencias aisladas de I g A, síndrome de Wiskott Aldrich y ataxia telangiectásica, así como

en las deficiencias primarias adquiridas (hipogammaglobulinemia de comienzo tardío); ocurrían en personas con trastornos genéticos básicos del sistema inmunológico.

En oposición a lo hasta ahora expresado existen deficiencias inmunológicas llamadas secundarias, observadas en pacientes que no poseen trastornos inmunológicos genéticos y que han sido hasta ese momento normales.

Tal es el caso de la linfangiectasia intestinal, del timoma agammaglobulinemia, infecciones virales y tratamientos inmunosupresores.

En la "linfangiectasia intestinal" se produce pérdida de inmunoglobulinas séricas y de linfocitos en la luz intestinal debido a "fístula linfática hacia el intestino delgado alto". Dicha fístula puede repararse quirúrgicamente. La dilatación de los quilíferos de las vellosidades intestinales sigue obstrucción o estenosis linfáticas antes de vaciarse el conducto torácico en la vena braquiocefálica.

En esta afección no hay déficit de producción de inmunoglobulinas ni de linfocitos sino pérdida de estos elementos hacia la luz intestinal remediando en adultos el cuadro clínico de la agammaglobulinemia linfopénica de tipo suizo.

El cuadro clínico puede presentar matices de gravedad, desde una hipoalbumina aislada con edema periférico y discreta ascitis hasta la disminución intensa de todas las proteínas séricas (incluyendo todos los tipos de inmunoglobulinas y anticuerpos), hasta ascitis con Quiloperitoneo, anasarca, hipocalcemia y linfopenia.

La biopsia intestinal demuestra una pronunciada dilatación de los linfáticos en la mucosa, submucosa y efusiones

quilosas. Nuevas técnicas utilizando albúmina marcada con Cr 51 inyectada por vía endovenosa produce una pérdida fecal que permite detectar y cuantificar las pérdidas protéicas a través del sector gastrointestinal. Con igual finalidad se han utilizados polivinilpirrolidón marcado con I<sup>131</sup> y proteínas séricas marcadas con I<sup>131</sup>.

El estudio radiológico del intestino delgado puede mostrar un engrosamiento de los pliegues más pronunciado a nivel del yeyuno, separación de las asas intestinales y se asemejaría a un engrosamiento de la pared del intestino, compatible con un proceso infiltrativo difuso.

Los pacientes con este tipo de enfermedad pueden mejorar con una dieta de triglicéridos de cadena media. Dicha dieta normalizaría las proteínas séricas incluyendo las inmunoglobulinas, corregiría la hipocalcemia aumentaría el número de linfocitos y restablecería las funciones inmunológicas.

El síndrome de deficiencia inmunológica secundaria de más frecuente observación es el producido por infecciones virales.

Los trabajos de Smithwich y colaboradores confirmaron que infecciones por rubeola y sarampión, tanto en niños como adultos, producían profundas alteraciones del sistema inmunitario; influencias similares se han visto después de infecciones por virus de la enfermedad de Newcastle y virus de la influenza.

Como refieren Richard A. Gatti y Robert A. Good la terapéutica inmunosupresora ha brindado una nueva experiencia de deficiencia inmunológica adquirida.

La necesidad de corticoesteroides y citotóxicos en los trasplantes de órga-



nos en el hombre lleva al organismo a una depresión de la inmunidad celular y humoral con las consecuencias propias de estas deficiencias: infecciones de poca o gran virulencia bacteriana, micóticas y virales, así como la aparición de procesos malignos epiteliales y linforreticulares.

El empleo de suero antilinfocitario en los trasplantes de órganos produce especialmente depresión de la inmunidad de tipo celular.

Los mismos autores insisten en que gran variedad de virus pueden disminuir las defensas inmunológicas por tiempo

suficiente como para inducir una transformación maligna.

En la leucemia linfática crónica, en su fase temprana existe déficit manifiesto de inmunidad humoral y celular, lo que explica el desarrollo de nuevas neoplasias en más de la tercera parte de estos pacientes.

La elevada frecuencia de procesos malignos en pacientes con deficiencias inmunológicas, tanto congénitas como adquiridas, parece indicar que los mecanismos inmunológicos son importantes en las defensas corporales contra el desarrollo de procesos malignos.

# ALTERACIONES METABOLICAS DEL HIERRO. LA HEMOCROMATOSIS

Prof. Dr. SALOMÓN ZABLUDOVICH y Dr. HÉCTOR JORGE ZABLUDOVICH

La hemocromatosis es una enfermedad cuya principal característica es un aumento de la cantidad de hierro circulante.

Este trastorno metabólico se asocia a una alteración de la distribución del mismo y se puede acompañar de diabetes, impotencia sexual, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, hiperpigmentación de la piel, etc.

La hemocromatosis recibe otras denominaciones como la de hemosiderosis visceral, siderocromatosis, diabetes bronceada, cirrosis pigmentaria o hemofucsinosis correspondiendo a Trousseau en 1865 su primera descripción.

En sucesivos trabajos Dutot en 1885, Pierre Marie en 1895, Von Recklinghausen en 1899, Althausen y Kerr en 1927, Labbé en 1931, Bezançon en 1932, Sheldon en 1935 y en 1961 actualizan esta afección describiendo y ampliando las características clínicas que le son patognomónicas.

No siendo una afección muy frecuente se observa en la actualidad con

mayor intensidad que antes, debido a la punción biopsia hepática, que permite un diagnóstico certero. Es más común en pacientes por encima de los 45 años y del sexo masculino, siendo muy raras las formas juveniles; aunque estudios genéticos demuestran que la afección se observa en el 25 % de los descendientes heterocigotas para un gen mutante y es común encontrar un aumento del hierro circulante en parientes de personas afectadas, aún sin padecer la enfermedad.

Es posible que alteraciones genéticas de aparición tardía sean la causa de esta enfermedad; ya que la hemocromatosis primitiva es de etiología desconocida. Se supone que se debería a una alteración metabólica del hierro, existiendo numerosas teorías para explicar este trastorno; pero sin conocerse a ciencia cierta cuál es la verdadera etiología de la misma, aunque se conoce que existe un aumento de la absorción del hierro en el intestino, con abundante depósito del mismo en los tejidos y disminución de la eliminación.

En la hemocromatosis secundaria, se observa previamente un estado de cirrosis hepática, siendo el depósito de hierro en el hígado posterior a la afección.

Algunos autores sugieren el nombre de Ferritina o Siderina para la sustancia depositada, pues manifiestan que el hierro exógeno circulante nada tiene que ver con el que se produce luego de la destrucción de la hemoglobina, con la consiguiente liberación del hem.

El hierro exógeno que debe ser aportado por los alimentos para cubrir las necesidades diarias es de 5 mg., siendo la cantidad total del mismo en un individuo de 70 kg de peso de alrededor de 5 gr., conteniendo la mayor parte del mismo la hemoglobina.

La espinaca, la lenteja, los guisantes y el hígado, son los alimentos que contienen hierro en mayor cantidad, 7 mg por 100 grs; en forma de fosfato de hierro o hidróxido férrico.

Luego de la absorción intestinal que se realiza principalmente en el duodeno, pasa a la sangre y oxídase al estado férrico para luego combinarse por último, con una globulina llamada transferrina o siderofilina.

Cuando existe una disminución de las proteínas o cuando aumenta la cantidad de hierro circulante, la capacidad de saturación de estas proteínas fijadoras de hierro es mayor.

El hierro se excreta por las células mucosas descamadas del intestino, a través de la bilis, por las células epiteliales de la dermis exfoliadas, por el sudor y la orina en menor cantidad.

Para conocer la capacidad de absorción intestinal, se realiza la prueba de sobrecarga del hierro con gluconato o sulfato ferroso en dosis de 200 mg. y observando la sideremia durante 6 a 10

horas. Los valores normales en ayunas son de 100 gamas por ciento de suero. En la hemocromatosis la absorción es menor, debido al aumento que estos pacientes tienen en sangre, en cambio en las anemias hipocrómicas es muy superior, debido a la avidez que existe por el hierro.

Para permitirnos hacer una clasificación de la enfermedad debemos diferenciar las hemocromatosis primitivas de otras afecciones en las que también se encuentran depósitos o aumento de la cantidad de hierro.

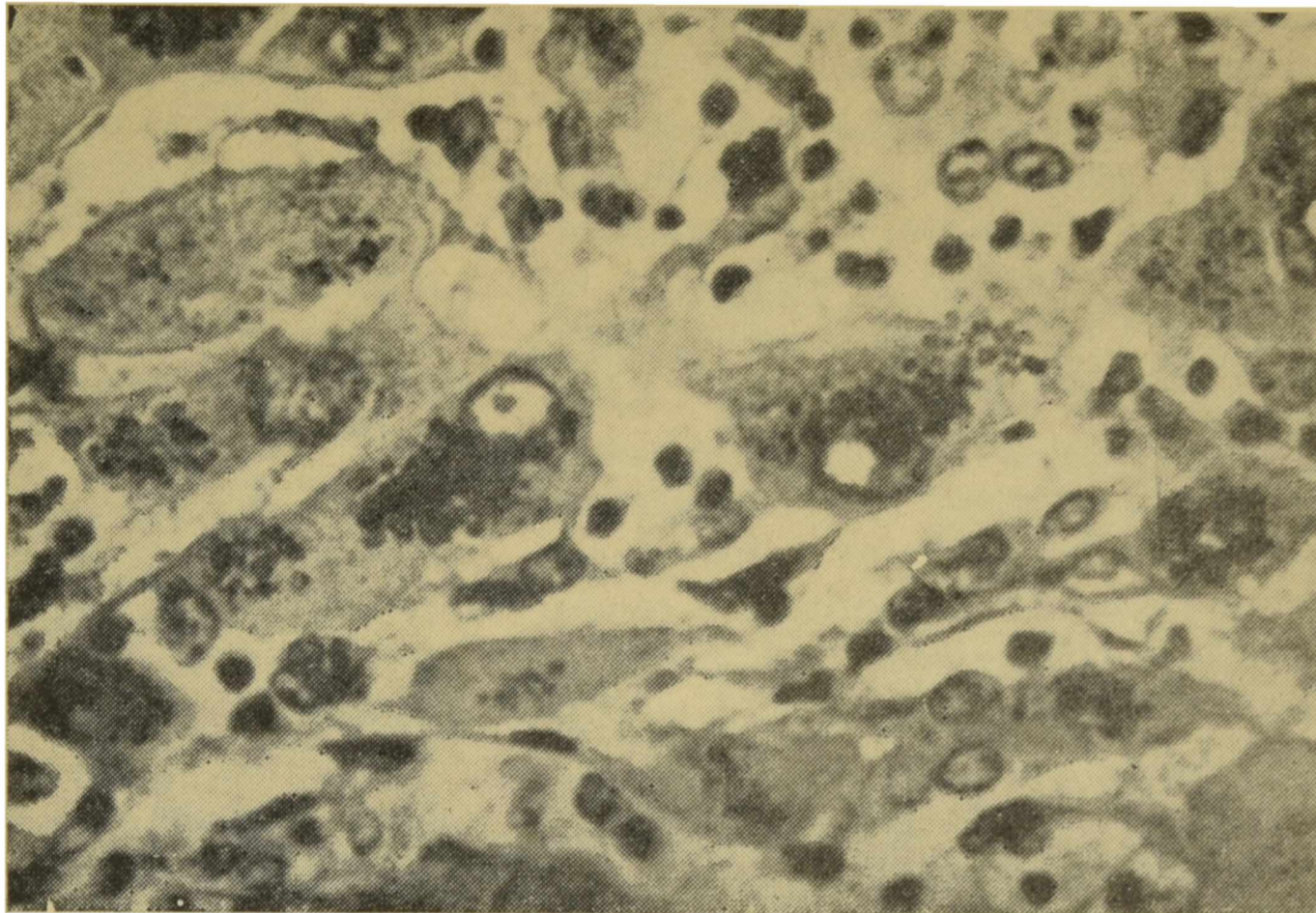
Stanffer y colaboradores las clasifican en:

- a) Hemocromatosis primitiva idiopática.
- b) Hemocromatosis secundaria, casi siempre asociadas a anemias graves y crónicas.
- c) Hemocromatosis exógena, asociada a grandes transfusiones de sangre.
- d) Hemosiderosis, que se acompaña de gran aumento cuantitativo en los depósitos de hierro, sin modificaciones histológicas.

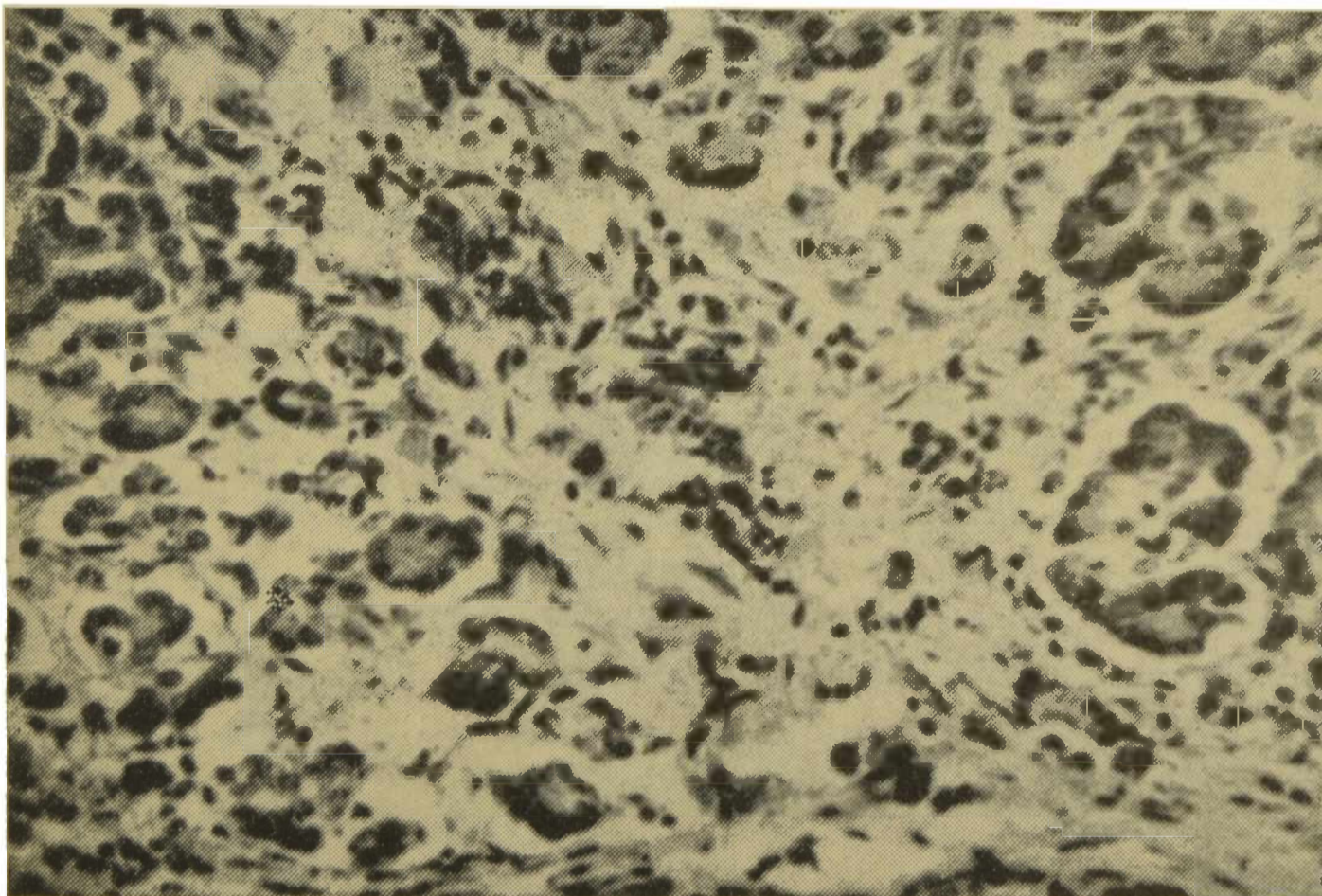
La fisiopatología de la afección es sumamente compleja, no conociéndose todavía una teoría definitiva y comprobada.

Algunos autores mencionan el hecho de haber observado simplemente un mayor depósito de hierro en la cirrosis portal, otros dudan de que la hemocromatosis sea una consecuencia de alteraciones genéticas y un tercer grupo manifiesta que pudiera deberse a un déficit de piridoxina y de la enzima anti-monooxidasa.

En algunos pueblos con utensillos de hierro o gran cantidad del mismo en el agua, los habitantes presentan un aumento de los depósitos de hierro, ya que siendo normal la ingestión de 10



Fotografía 1



Fotografía 2

mg. diarios, éstos llegan a incorporar hasta 100 mg.

Grosby afirma que la hemocromatosis se produce por un trastorno genético que impide la formación de ferritina en las células del epitelio intestinal, siendo esta misma sustancia la encargada de

impedir la reabsorción del hierro en el intestino. Como se comprende entonces al desaparecer la ferritina la reabsorción sería mucho mayor.

El examen anatomopatológico de los órganos afectados, es bastante característico de esta afección.

En el hígado se observa una cirrosis con depósito de hemosiderina en la célula hepática, estroma y epitelio de los conductos biliares; la presencia de nódulos en regeneración se observa sólo en la hemocromatosis idiopática con lo que puede diferenciarse de la hemosiderosis (fotografía n° 1).

El bazo presenta depósitos de hemosiderina. El páncreas tiene abundantes acúmulos de hemosiderina en los acinosductus, islotes de Langerhans y tejido conjuntivo, con aumento del mismo y degeneración grasa. (Fotografía n° 2).

En los riñones la hemosiderina se encuentra en el epitelio de los túbulos contorneados y en el asa de Henle.

Se aprecia en todo el tubo digestivo un depósito pigmentario de la mucosa del mismo, como así también en todas las glándulas endócrinas.

El corazón presenta una fibrosis miocárdica difusa con depósitos de pigmento, lo que ocurre también en el sistema de conducción.

La médula ósea y el sistema nervioso no presentan grandes cantidades de hierro.

El conocimiento de la histopatología y de la fisiopatología asociada a las características clínicas, permite llegar al diagnóstico certero de la afección. La misma es de desarrollo insidioso con un largo período de evolución; puede comenzar con los signos típicos de la cirrosis, de la diabetes o por una impotencia sexual o una pigmentación de la piel que induce al paciente a la consulta.

La pigmentación de la piel es mayor en la cara, antebrazos, manos, genitales y pliegues cutáneos.

Es frecuente la hepatomegalia dura, regular e indolora que se acompaña de dispepsia. Puede existir esplenomegalia. La ictericia y la ascitis son tardías,

lo mismo que la diabetes en el 50 % de los enfermos; aunque cuando se presenta en la iniciación de la afección, adquiere real gravedad ya que se produce en muchos pacientes una resistencia a la insulina. Creemos oportuno mencionar la poco frecuente asociación de este tipo de diabetes con vásculo y glomérulopatías.

Son frecuentes los signos de hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca con alteraciones electrocardiográficas consistente en bloqueos de rama, extrasístoles, bloqueos aurículo-ventriculares, taquicardias paroxísticas supraventriculares e isquemias asociadas a complejos de bajo voltaje y signos radiológicos de cardiomegalia global.

Es común la impotencia sexual con alteraciones de los caracteres sexuales masculinos con disminución del tamaño testicular, del vello pubiano y axilar.

Esta constelación de signos y síntomas hace en ocasiones difícil un diagnóstico diferencial, pero vale la pena mencionar algunas afecciones con las cuales debemos realizarlo siendo éstas, la diabetes mellitus, la cirrosis alcohólica, la enfermedad de Addison, el argirismo, la cirrosis biliar hipertrófica, la enfermedad de Banti y por supuesto con las hemocromatosis secundarias y las hemosiderosis con depósito anormal de hierro pero sin reacción fibrosa tisular secundaria.

La evolución de la enfermedad es larga el pronóstico es relativamente malo; generalmente fallecen por coma diabético, insuficiencia hepática, cardíaca o hemorragia por várices esofágicas; es decir aquéllas que constituyen las complicaciones de la afección.

El tratamiento de las complicaciones es sintomático: la diabetes debe tratarse con la dieta e insulina en grandes dosis, la cirrosis con vitaminas y hepa-

toprotectores, la impotencia que no siempre mejora, con testosterona y la insuficiencia cardíaca con diuréticos, digitálicos, dieta hiposódica y reposo. Conjuntamente con el tratamiento sintomático puede realizarse el de fondo que consiste en impedir la ingestión de alimentos que contengan gran cantidad de hierro; alterar la absorción de éste descendiendo el pH del líquido duodenal con gel de hidróxido de aluminio; realizar sangrías repetidas para favorecer la pérdida de hierro; o con sustancias quelantes que al combinarse con el hierro favorecen la fácil eliminación de éste por orina.

El agente quelante más empleado en la actualidad es la desferrioxamina B que tiene gran afinidad con el hierro trivalente, administrándose por vía oral y parenteral. Otra sustancia quelante que puede emplearse es la sal disódica del ácido etilen-diamino tetracético (E. D.T.A.).

Es útil recordar los métodos auxiliares con que contamos para llegar a un diagnóstico de certeza de la hemocromatosis.

La radiología por intermedio de la esplenoportografía simple o seriada puede documentar una hipertensión portal, así como también el estado de la circulación colateral y de las venas porta y esplénica.

En los exámenes de laboratorio se puede observar hiperglucemia con glucosuria, hipoproteinemia con descenso de la albúmina y ascenso de la gama globulina; que casi siempre se acompañan de pruebas hepáticas positivas, como la de la bromosuftaleína.

El hierro sérico que está aumentado, también se halla elevado en la orina, en-

contrándose gránulos de hemosiderina intracelular en el sedimento.

Las punciones biopsias confirman casi con certeza el diagnóstico clínico presuntivo.

La biopsia de piel permite encontrar depósitos de melamina en las capas profundas de la epidermis, con hemosiderina en las glándulas sudoríparas y hemofucsina en el músculo liso de los vasos.

En la biopsia gástrica se observa depósito de hemosiderina en las glándulas secretantes.

En la punción hepática a ciegas o dirigida por laparoscopia se puede realizar el diagnóstico visual y luego comprobar histológicamente la cirrosis con esclerosis y depósito de hemosiderina.

En la punción de la médula ósea se observa un gran aumento de la hemosiderina en las células reticulares.

Otro método de diagnóstico complementario a utilizarse, es el centelleograma hepático con biligrafina  $I^{131}$ , rojo de bengala  $I^{131}$  u oro radioactivo coloidal ( $Au^{198}$ ), aunque este método no da resultados específicos para la hemocromatosis.

En resumen podemos decir que el diagnóstico final de hemocromatosis lo haremos en base a los antecedentes clínicos del paciente, las biopsias necesarias, un aumento del hierro sérico por encima de 100 gammas por ciento, aumento de la absorción del hierro radioactivo, pruebas hepáticas positivas, hiperglucemia y descenso del hierro plasmático después de la inyección endovenosa del mismo, ya que se acompaña de mayor facilidad para ligarse a la transferrina.

---

Se terminó de imprimir el día  
19 de febrero de 1972, en los  
Tall. Gráficos Francisco Mandolin  
Calle 44 núm. 561 - La Plata

---

