

5. RAAB, W. y GIGEE, W.—Hallazgos no publicados.
6. HOLTZ, P. y colab.—Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 204, 288, 1947.
7. RAAB, W. y GIGEE, W.—Circulation, 9, 592, 1954.
8. GOLDENBERG, M. y RAPPORTE, M. M.—J. Clin. Invest., 30, 641, 1951.
9. NUZUM, F. R. y BISCHOFF, F.—Circulation, 7, 96, 1953.
10. RAAB, W.—Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders, Williams and Wilkins, Baltimore, 1953.
11. RAAB, W.—J. Lab. and Clin. Med., 29, 714, 1944.
12. RAAB, W.—Ztschr. f. d. Ges. Exp. Med., 68, 337, 1929.
13. SMITHWICK, R. H.—Comunicación personal.
14. LAMPEN, H. y colab.—Ztschr. f. Kreislauftorschg., 38, 577, 1949.
15. HAUSS, W. H. y colab.—Ztschr. f. Kreislauftorschg., 38, 31, 1949.
16. HEYMANS, C.—III Congreso Internacional de Medicina Interna, Estocolmo, septiembre 1954.
17. VOLHARD, F.—Schweiz. Med. Wschr., 78, 1.189, 1948.
18. RAAB, W.—Am. Heart J., 37, 237, 1949.
19. FOLKOW, B. y UVNÄS, B.—Acta Physiol. Scandinav., 20, 329, 1950.
20. RUSKIN, A. y colab.—Am. J. Med., 4, 228, 1948.
21. MEDOFF, H. S. y BONGIOVANNI, A. M.—Am. J. Physiol., 143, 300, 1945.
22. ROTHLIN, E.—III Congreso Internacional de Medicina Interna, Sept. 1954.
23. HEYMANS, C. y colab.—Compt. Rend. Soc. de Biol. Paris, 117, 248, 1934. New England J. Med., 219, 154, 1938.
24. GELLMORN, E. y LAMBERT, E. H.—The Vasomotor System in Anoxia and Asphyxia, Univ. of Illinois Press, Urbana, Illinois, 1939.
25. RAAB, W.—Arch. Int. Med., 47, 727, 1931.
26. NOWAK, J. C. y WALKER, J. J.—New Engl. J. Med., 220, 269, 1939.
27. FISHBACK, H. R. y colab.—J. Lab. and Clin. Med., 28, 1.187, 1943.
28. SCANTLEBURY, R. E.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 7, 108, 1948.
29. SCHEINBERG, P.—Am. J. Med., 8, 139, 1950.
30. KEYT, S. S. y SCHMIDT, C. S.—Am. J. Med. Sci., 212, 124, 1946.
31. RAAB, W.—Ztschr. f. Klin. Med., 115, 577, 1931.
32. GREEN, D. M. y colab.—Am. J. Physiol., 170, 94, 1952.
33. GUILLEMIN, R.—Hypertension expérimentale par la désoxy corticosterone. Tesis. Universidad de Montreal, nov. 1952.
34. RAAB, W.—Am. Heart J., 24, 365, 1942.
35. RAAB, W. y colab.—J. Clin. Investig., 29, 1.397, 1950.
36. SARRE, H.—Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 192, 167, 1944.
37. KURLAND, G. S. y FREEDBERG, A. S.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 28, 1951.
38. FRITZ, J. y LEVINE, R.—Am. J. Physiol., 165, 456, 1951.
39. SHORR, E.—Am. J. Med., 4, 120, 1948.
40. VEGA DÍAZ, F.—Síndromes cardiovasculares de origen suprarrenal. Capítulo del libro Fisiopatología y clínica de las glándulas suprarrenales. Paz Montalvo, Madrid, 1951.
41. FORBES, A. B. y colab.—J. Clin. Endocrinol., 10, 230, 1950.
42. TALBOT, N. B. y colab.—J. Clin. Endocrinol., 11, 1.224, 1951.
43. VENNING, E. y BROWNE, J. S. L.—J. Clin. Endocrinol., 7, 79, 1947.
44. TOBIAN, L. Jr.—J. Clin. Endocrinol., 9, 319, 1949.
45. RAAB, W.—Hallazgos no publicados.
46. SCHROEDER, H. A. y DAVIES, D. F.—Ann. Int. Med., 40, 516, 1954.
47. JEFFERS, W. A. y colab.—Ann. Int. Med., 39, 254, 1953.
48. GREEN, D. M. y colab.—Am. J. Physiol., 154, 465, 1946.
49. HARKNESS, D. M. y colab.—J. Lab. and Clin. Med., 28, 307, 1942.
50. WOODBURY, D. M.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 10, 149, 1951.
51. DARROW, D. C.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 55, 13, 1944.
52. ROBERTSON, W. v. B. y DUNIHUE, F. W.—Am. J. Physiol., 177, 292, 1954.
53. TOBIAN, L. Jr. y BINION, J.: (a) Am. Soc. Study of Arterioscl., 6, asambleas, nov. 1952, p. 469; (b) Circulation, 5, 754, 1952.
54. RAAB, W. y colab.—Circulation, 6, 373, 1952.
55. FLECKENSTEIN, A. y colab.—Pfl. Arch. f. d. Ges. Physiol., 253, 38, 1950.
56. LENZI, F. y CANIGGIA, A.—Acta. Med. Scandinav., 146, 300, 1953.
57. FREED, S. C. y colab.—Ann. New York Acad. of Sciences, 56, 637, 1953.
58. PERERA, G. A.—J. Clin. Investig., 32, 633, 1953.
59. LOEB, R. F.—The Adrenal Cortex and Electrolyte Behavior, Harvey Lecture, 116, 1941.
60. FLOYER, M. A.—Clin. Science, 10, 405, 1951.
61. HADJU, S. y SZENT GYÖRGYI, A.—Am. J. Physiol., 168, 159, 1952.
62. VANATTA, J. C. y colab.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 13, 1, 1954.
63. SAPIRSTEIN, L. A. y GREENE, R.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 11, 137, 1952.
64. PAGE, I. H.—Transact. New York Acad. of Sciences, 9-10 febrero 1945.
65. BRAUN-MENENDEZ, E.—Renal Hypertension, C. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1946.
66. SCHROEDER, H. A.—Am. J. Med. Sci., 10, 189, 1951.
67. ENGER, R. y JELLINGHOFF.—Ztschr. f. Klin. Med., 139, 572, 1941.
68. BARCLAY, J. A. y colab.—Am. J. Physiol., 151, 621, 1947.
69. MOYER, J. H. y HANDLEY, C. A.—Circulation, 5, 91, 1952.
70. KOZA, D. W. y colab.—J. Applied Physiol., 3, 610, 1951.
71. SMYTHE, C. M. y colab.—J. Clin. Investig., 31, 499, 1952.
72. SARRE, H. y MUNCH, A.—Ztschr. f. d. Ges. Med., 117, 49, 1951.
73. KOTTKE, F. J. y colab.—Am. J. Physiol., 145, 38, 1945.
74. RAAB, W.—Arch. Path., 35, 836, 1943.
75. SELYE, H.—Canad. Med. Ass'n. J., 47, 515, 1942.
76. EMLET, J. R. y colab.—J. Am. Med. Ass'n., 146, 1.333, 1951.
77. GOLDENBERG, M.—Am. J. Med., 10, 627, 1951.

## ORIGINALS

### EL DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Prof. NANA SVARTZ.

Del Instituto de Investigaciones Rey Gustavo V y el Departamento de Medicina del Karolinska Hospital, Estocolmo, Suecia.

Como regla general, el diagnóstico de la artritis reumatoide avanzada no ofrece serias dificultades. En este período avanzado, los pacientes muestran, generalmente, alteraciones articulares simétricas que son especialmente intensas en manos y pies. Las articulaciones metacarpo-falángicas segunda y tercera son las que con mayor frecuencia están más afectas. Usualmente hay desviación en ráfaga de los dedos.

La extensión del proceso a mayores articulaciones varía considerablemente. A continuación de las metacarpo-falángicas y falángicas son las de la mano, pie, rodilla y codo las que más se afectan, siendo la afectación de las rotulianas la más marcada, con una gran tendencia a la exudación.

La velocidad de sedimentación es, en la mayoría de los casos alta, generalmente entre 50 y 100 mm/hora. Pero es un hecho bien conocido la existencia de casos en que esta elevación no se presenta y permanecen con sólo una subida insignificante aun después de largos períodos de enfermedad.

Los síntomas iniciales se suelen presentar insidiosamente y no es infrecuente que vayan precedidos de una infección del tracto respiratorio superior. En la gran mayoría de los casos la

temperatura es normal o ligeramente subfebril. No se observa leucocitosis ni eosinofilia.

El cuadro clínico de la enfermedad que brevemente acabo de describir, sería fácilmente reconocible, pero hay muchas ocasiones en que es imposible hacer el diagnóstico de artritis reumatoide tan rápidamente. Así pasa, por ejemplo, en los estadios precoces de la enfermedad, cuando los síntomas no son aún característicos. Igualmente ocurre en los casos atípicos en los que solamente una o dos articulaciones aparecen afectadas durante un amplio período de tiempo. Lo mismo podemos decir de los casos que comienzan con gran elevación de la temperatura. Estos casos son frecuentemente diagnosticados de fiebre reumática, pero en su diagnóstico diferencial se cuenta con la ayuda de la titulación de antiestreptolisinas, que siempre se elevan en el reumatismo poliarticular agudo.

Otro diagnóstico diferencial que en ocasiones ofrece dificultad es la separación de las llamadas artritis infecciosas, con afectación de articulación única. Lo mismo es aplicable a ciertos casos de artritis séptica, artritis tuberculosa, artritis disentérica, trastornos articulares de naturaleza alérgica y a la gota crónica (artritis úrica).

La espondilartritis anquilosante a veces muestra alteraciones en articulaciones periféricas aun antes de que la afectación vertebral llegue a ser pronunciada. Sin embargo, en tales casos existen ya en un estadio precoz los cambios radiológicos típicos en las articulaciones sacroiliacas y ello facilita el diagnóstico.

En cuanto a las artrosis, hay formas mixtas con artritis que algunas veces hacen el diagnóstico poco claro.

Mi intención al recordar estas condiciones universalmente conocidas ha sido valorizar la necesidad de pruebas de laboratorio como ayuda para hacer un diagnóstico diferencial entre las diferentes alteraciones crónicas de las articulaciones.

Muchos y variados han sido los "tests" sugeridos y probados. Me gustaría, en primer lugar, llamar la atención sobre el hecho de que frecuentemente las radiografías no indican claramente la naturaleza del proceso en cuestión.

Ha sido muy discutido, desde el punto de vista del diagnóstico diferencial la titulación de antiestreptolisinas. Debe ser considerado, en la actualidad, como totalmente demostrado que el título de antiestreptolisinas no difiere, o sólo ligeramente, en los enfermos de artritis reumatoide y en los sujetos normales. Lo mismo se aplica a las reacciones de precipitación y aglutinación al suero sanguíneo en artritis reumatoide.

Tampoco han dado ninguna clave diagnóstica los exámenes histológicos del tejido periarticular de las articulaciones afectas.

Los resultados más interesantes han sido obtenidos con la reacción de hemaglutinación o, como es generalmente llamada, "prueba de aglu-

tinación de los hematíes de carnero", que ha sido estudiada en España por JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores y por BARCELÓ, BATALLA y FOZ.

Ya en 1922, MEYER desarrolló un método para producir la reacción de hemaglutinación.

El añadió suero inactivado a glóbulos rojos de carnero, tratados o sensibilizados anteriormente con suero antihematíes (suero amboceptor). MEYER hizo solamente unas pocas pruebas y no menciona la artritis reumatoide.

La reacción de hemaglutinación con células sensibilizadas fué "redescubierta" en 1940 por WAALER, que encontró que era frecuentemente positiva en la artritis reumatoide. El consideró, sin embargo, que la prueba no tenía valor práctico, ya que solamente obtuvo resultado positivo en aproximadamente el 35 % de los casos de la enfermedad.

En 1948 la reacción fué descubierta por tercera vez, en esta ocasión por ROSE, RAGAN y sus colaboradores, quienes mientras trabajaban en investigaciones totalmente distintas, encontraron una muestra de suero que mostraba fuerte hemaglutinación. Subsiguientemente vieron que dicho suero procedía de un paciente con artritis reumatoide. La aglutinación de hematíes de carnero llevada a cabo por el método de estos autores ofreció resultados positivos en aproximadamente la misma proporción que WAALER había indicado anteriormente.

En 1949 SVARTZ, en colaboración con K. SCHLOSSMANN, recogió la citada prueba para investigación. Muy pronto se probó que la reacción daba unos resultados mucho más definidos si se llevaba a cabo en suero privado previamente de aglutininas heterófilas (figura 1). Otros cambios fueron introducidos en la técnica. Ello intensificó la reacción de tal forma que se lograron resultados positivos en el 80 % de los casos de artritis reumatoide. Usando líquido articular en lugar de suero, los resultados fueron superponibles (figura 2). En el suero y líquido articular del enfermo Sven M., la reacción fué hecha al comienzo de la enfermedad y cinco semanas después, encontrándose que el título de aglutinación había aumentado considerablemente en dicho período de tiempo. Los tratamientos con cortisona y ACTH carecen de influencia sobre el "test" o la tienen muy ligera (figuras 3 y 4).

Con una claridad cada vez más patente, se vió que no era infrecuente la positividad de la prueba en otras enfermedades además de la artritis reumatoide. A continuación de ella, el lupus eritematoso diseminado ha sido la enfermedad que ha dado mayor número de positividades. Además, otras enfermedades del colágeno, tales como periarteritis nudosa, esclerodermia, etc., dan con relativa frecuencia reacciones positivas. El "test" es generalmente negativo en espondilitis anquilosante, lo mismo que en el reumatismo poliarticular agudo, pero en el último, se puede encontrar de vez en cuando un resultado ligeramente positivo. Las artrosis y

Fig. 1.—AGLUTINACION DE HEMATIES SENSIBILIZADOS

Izquierda: Método de ROSE, RAGAN y col. — Derecha: Despues de absorción de hemaglutininas heterófilas.

las artritis sépticas y tuberculosas dan siempre resultados negativos.

Ocasionalmente, la reacción es positiva en enfermedades distintas a las del colágeno, tales como enfermedades del hígado y mieloma múltiple.

Por lo tanto, era muy de desear tratar de hacer la reacción más específica de la artritis reumatoide. Como observaciones previas habían demostrado que el factor hemaglutinante acompaña a las globulinas cuando éstas son precipitadas, era importante investigar si diferentes tipos de fraccionamiento de las globulinas séricas podrían lanzar alguna luz sobre la reacción. El método de fraccionamiento de COHN no dió resultados de significación y lo mismo ocurría con otros varios métodos de fraccionamiento probados. Solamente cuando el método de

fraccionamiento con  $\text{CO}_2$  fué usado se obtuvieron algunos resultados interesantes. Con esta técnica se vió que existen por lo menos tres tipos distintos de factores hemaglutinantes. El factor que induce la aglutinación en el lupus eritematoso, por ejemplo, no es identificable con el que la produce en la artritis reumatoide. Sin embargo, los diferentes grupos no pudieron ser distinguidos claramente uno de otro con el método de  $\text{CO}_2$ . SCHLOSSMANN y yo decidimos, por lo tanto, continuar nuestras experiencias de fraccionamiento.

El método que ha proporcionado mejores resultados, hasta la fecha, ha sido el de la *precipitación en frío*. El suero sanguíneo de los pacientes de artritis reumatoide, después de haber sido inactivado y liberado de aglutininas heterófilas, se almacena a 4 grados centígrados du-

Fig. 2.—PRUEBA DE HEMAGLUTINACION EN LIQUIDO ARTICULAR

Líquido articular o suero de artritis reumatoide	Hemocitos carnero	DESPUES DE ABSORCIÓN							
		1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512
Anna A. ....	Norm.	0	0	0	0	0	0	0	0
Suero ....	Sens.	4	3	3	2	2	1	1	0
Anna A. ....	Norm.	0	0	0	0	0	0	0	0
Líquido articular ....	Sens.	3	3	2	1	1	1	0	0
Sven M. ....	Norm.	0	0	0	0	0	0	0	0
Suero 6-10-49 ....	Sens.	2	2	1	0	0	0	0	0
Sven M. ....	Norm.	0	0	0	0	0	0	0	0
Líquido articular ....	Sens.	2	1	1	0	0	0	0	0
Sven M. ....	Norm.	0	0	0	0	0	0	0	0
Suero 15-11-49 ....	Sens.	4	3	3	2	1	1	1	0
Sven M. ....	Norm.	0	0	0	0	0	0	0	0
Líquido articular ....	Sens.	4	3	3	3	2	1	0	0

Fig. 3.—PRUEBA DE HEMAGLUTINACION DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CORTISONA

	DILUCIÓN												Titular
	1: 4	1: 8	1: 16	1: 32	1: 64	1: 128	1: 256	1: 512	1: 1024	1: 2048	1: 4096	1: 8192	
29-3-50													
Previo al tratamiento con cortisona.	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	4096
6-4-50													
Antes del tratamiento....	3	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	8192
14-4-50													
Inmediatamente antes del tratamiento....	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	0	4096
18-4-50													
Durante el tratamiento....	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0	8192
24-4-50													
Durante el tratamiento....	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	8192
26-4-50													
Durante el tratamiento....	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0	8192
29-4-50													
3 días después del tratamiento...	4	4	3	3	3	3	2	1	1	1	1	0	8192
8-5-50													
12 días después del tratamiento...	4	4	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	8192

Fig. 4.—PRUEBA DE HEMAGLUTINACION DESPUES DE TRATAMIENTO CON ACTH

Nombre	Tratamiento con ACTH	Hemaglutininas de carnero	DILUCIONES DEL SUERO										
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096
G. E.	9-8-49 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	— —
	2-11-49 Durante tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	— —
	21-11-49 Durante tratamiento.....	Norm. Sens.	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0	0 0	— —
Olga B.	9-11-49 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 4	0 4	0 4	0 3	0 3	0 3	0 3	— 2	— 1	— 1	0 0
	18-11-49 Durante tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 3	0 3	0 3	0 3	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0
	22-11-49 Durante tratamiento.....	Norm. Sens.	0 4	0 3	0 3	0 3	0 3	0 3	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0
Anna A.	16-6-49 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0	— —	— —	— —	— —
	7-10-49 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 4	0 3	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0	— —	— —	— —
	17-10-49 Durante tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 2	0 2	0 2	0 2	0 1	0 0	— —	— —	— —
	20-10-49 Inmediatamente después de tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0	— —	— —	— —
Anna A.	28-1-50 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 2	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0	— —	— —	— —	— —
	14-2-50 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 1	0 0	— —	— —	— —	— —
	27-2-50 Durante tratamiento.....	Norm. Sens.	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 1	0 0	— —	— —	— —	— —
Anna S.	20-12-49 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 3	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 1	0 1	0 0
	15-2-50 Antes tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 3	0 3	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 0
	27-2-50 Durante tratamiento.....	Norm. Sens.	0 3	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 1	0 1	0 1	0 0	— —

Fig. 5.—REACCION DE HEMAGLUTINACION CON PRECIPITADO FRIO DEL SUERO

DIAGNOSTICO CLINICO	Factor hemaglutinante en precipitado frío	Factor hemaglutinante en líquido sobrenadante
Artritis reumatoide ..... Otras enfermedades del colágeno....	+	(+) +
(Lupus eritematoso diseminado, Esclerodermia, Dermatomiositis.)		

rante 48 horas. Con ello se produce un precipitado. Lo mismo ocurre también en muchos otros sueros, pero se pudo observar que casi exclusivamente el precipitado de las artritis reumáticas contiene factor hemaglutinante, hecho verdaderamente interesante. En el lupus eritematoso el factor hemaglutinante queda en el líquido sobrenadante y no puede ser demostrado en el precipitado (figura 5). Nuestras inves-

tigaciones han demostrado que en la artritis reumatoide hay una sustancia que es, prácticamente hablando, específica de dicha enfermedad. Es bien conocido que ninguna reacción biológica es absolutamente específica para una enfermedad solamente, pero en este "factor reumatoide" las excepciones son asombrosamente escasas.

Solamente en muy raros casos de otras en-

fermedades existe una cantidad insignificante de factor hemaglutinante en el precipitado en frío del suero. Está justificado, por lo tanto, hablar de una prueba específica de la artritis reumatoide. Sin ninguna duda, el "test" es mucho más específico que la reacción de Wassermann, por ejemplo. La reacción con precipitado en frío ha dado resultados positivos en el 85 %

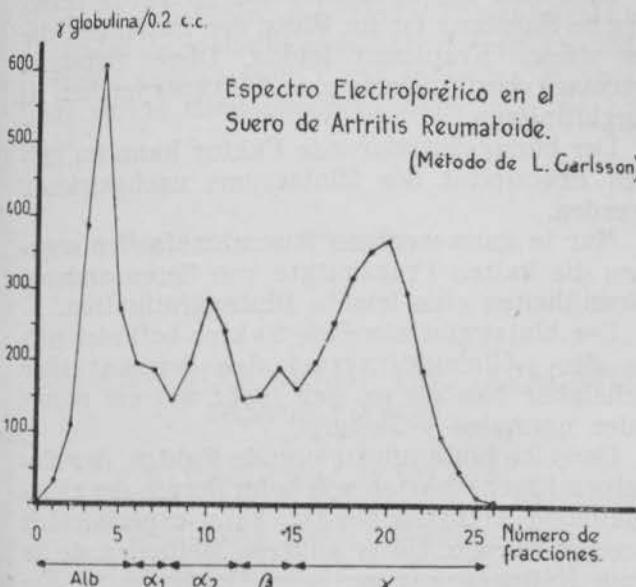


Fig. 6.

de los casos de artritis reumatoide. Debe ser indicado enseguida que el "test" no se hace positivo en el primer período de la enfermedad, pasando 2-3 meses antes de que se consiga la positividad.

Nosotros hemos tratado de analizar el precipitado frío por medio de electroforesis, entre otras cosas.

Diferentes fracciones del precipitado frío han sido obtenidas con la modificación de L. CARLSSON de la "electroforesis zonal". Se muestra primero (figura 6) el diagrama electroforético del suero sin tratar para su comparación. Se examinaron 25 fracciones. Como era de esperar, de acuerdo con anteriores investigaciones, el factor hemaglutinante iba ligado a las fracciones  $\gamma$ -globulina. Entonces fueron llevadas a cabo experiencias con precipitado frío redissuelto del mismo suero, con el resultado expuesto en el siguiente diagrama (figura 7). En proporción al suero, la muestra fué concentrada ocho veces. Se obtuvo una alta elevación en el diagrama, que empezaba en la  $\beta$ -globulina, pero situada principalmente en la  $\gamma$ -globulina. Las fracciones correspondientes a esta elevación mostraron una clara y determinada reacción hemaglutinante.

El problema ahora es: ¿Es una verdadera  $\gamma$ -globulina la que produce la hemaglutinación? Ciertas observaciones indican que no es éste el caso. Sin embargo, estas investigaciones no están aún suficientemente terminadas para su publicación. En relación con este problema es im-

portante recalcar el hecho de que el precipitado frío concentrado y redissuelto procedente de suero de sujetos normales, nunca produce una positividad en la reacción hemaglutinante.

También han sido hechos experimentos tratando de descubrir las condiciones necesarias para producir el factor que es característico de la artritis reumatoide. Yo voy a tratar sólo someramente una de estas series de investigaciones. Ciertos tipos de bacterias cultivadas de la garganta de un paciente con artritis reumatoide (diplococos) han sido cultivados en tejido colágeno (tendones, tejido conectivo periaricular).

Después de haber dejado crecer las bacterias por algún tiempo en el substratum, ellas y otras partículas en el cultivo son desechadas. El líquido restante se almacena por 48 horas en frío en la misma forma que lo era el suero. También ha sido obtenido, como se hacía en el suero, el precipitado de este líquido de cultivo. Dicho precipitado ha mostrado una reacción de hemaglutinación del mismo tipo que la del precipitado procedente de suero de artritis reumatoide. Hemos hecho observaciones que indican que el factor hemaglutinante es inducido por enzimas, que son formadas a su vez por las bacterias. En cuanto al tipo de bacteria usado, no voy a hacer comentarios hoy. Parece posible que varios tipos de bacterias tienen la capacidad de formar la enzima en cuestión.

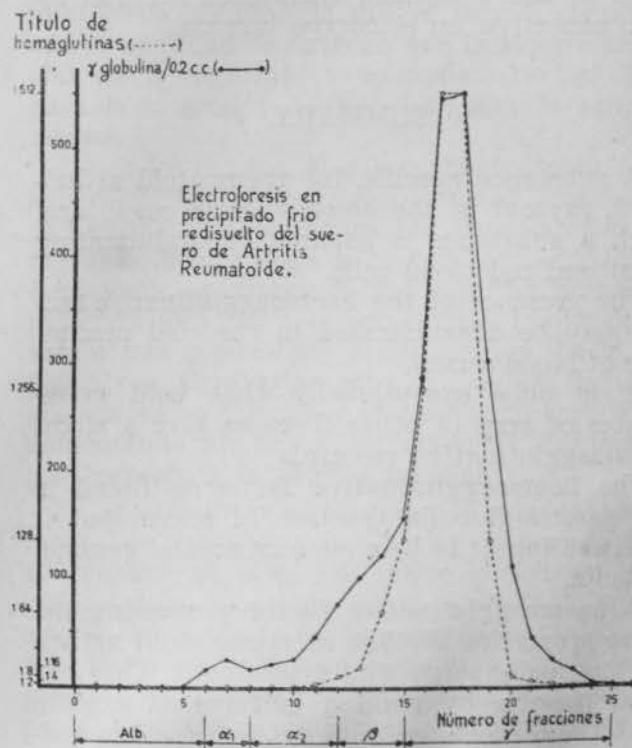


Fig. 7.—Electroforesis en precipitado frío del mismo suero de la figura 6.

Juzgando a partir de estas experiencias, es probable que el factor hemaglutinante específico en el suero de enfermos con artritis reumatoide esté formado por influencia enzimática sobre el tejido conectivo del cuerpo.

Nuestras investigaciones nos han conducido a las siguientes conclusiones:

Una sustancia que es específica de la artritis reumatoide existe en la sangre en casos de esta enfermedad. Esta sustancia tiene capacidad para aglutinar hematies sensibilizados.

El factor hemaglutinante puede ser demostrado en el precipitado frío del suero sanguíneo.

Sólo en muy excepcionales casos los precipitados en frío de sueros de otras enfermedades dan una ligera hemaglutinación.

El factor hemaglutinante se encuentra en la fracción  $\gamma$ -globulina del suero, pero aparentemente no es una  $\gamma$ -globulina pura o normal.

Un factor hemaglutinante que posee las mismas propiedades del suero de artritis reumatoide puede ser producido experimentalmente. Ello ha sido posible, entre otros métodos, haciendo cultivos de ciertas bacterias en tejido colágeno. En dicho experimento el factor hemaglutinante pudo ser encontrado en el líquido de cultivo libre de bacterias. Los resultados de la investigación indican que un enzima producido por las bacterias es el que crea la sustancia hemaglutinante a través de su efecto sobre el tejido colágeno.

Discurriendo sobre las investigaciones llevadas a cabo hasta la actualidad, parece fundado concluir que probablemente la sustancia específica hemaglutinante del suero de pacientes con artritis reumatoide se forma como resultado de una influencia enzimática sobre el tejido conectivo, en el cuerpo humano.

#### SUMMARY

A substance specific for rheumatoid arthritis is present in the blood in such conditions. Such a substance is capable of agglutinating sensitised red blood cells.

The presence of the haemoagglutinative factor may be demonstrated in the cold precipitate of blood serum.

It is only exceptionally that cold precipitates of sera of other diseases give a slight haemoagglutination reaction.

The haemoagglutinative factor is found in the gamma-globulin fraction of serum but it does not appear to be a pure or normal gamma-globulin.

A haemoagglutinative factor possessing the same properties as that of rheumatoid arthritis may be experimentally produced. This has been possible by making cultures of certain bacteria in collagen and by using other methods. In this experiment the haemoagglutinative factor could be found in the bacterium-free culture fluid. The results of this investigation indicate that an enzyme produced by bacteria is responsible, owing to its effect on collagen, for the production of the haemoagglutinative factor.

In view of the investigations so far carried

out it seems reasonable to conclude that probably the specific haemoagglutinative substance found in the serum of patients with rheumatoid arthritis is produced as a result of an enzymic influence on the connective tissue in the body.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Eine fuer die rheumathoide Arthritis spezifische Substanz ist im Blute der Patienten, die an dieser Krankheit leiden. Diese Substanz vermag, sensibilisierte rote Blutkoerperchen zu agglutinieren.

Der blutagglutinierende Faktor kann im kalten Praezipitat des Blutserums nachgewiesen werden.

Nur in ganz wenigen Ausnahmefaelen ergeben die kalten Praezipitate von Seren anderer Krankheiten eine leichte Blutagglutination.

Der blutagglutinierende Faktor befindet sich in der  $\gamma$ -Globulinfraktion des Serums; aber scheinbar handelt es sich nicht um ein reines oder normales  $\gamma$ -Globulin.

Derselbe blutagglutinierende Faktor, der dieselben Eigenschaften wie beim Serum der rheumatoiden Arthritis besitzt, kann experimentell erzeugt werden. Unter anderen Methoden stellt man Kulturen aus gewissen Bakterien im Kollagen - Gewebe an. Bei diesem Experiment konnte der blutagglutinierende Faktor in der bakterienfreien Fluessigkeit der Kulturen vorgefunden werden. Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Untersuchung zeigen an, dass ein durch die Bakterien erzeugtes Enzym die blutagglutinierende Substanz hervorruft, und zwar ueber die Wirkung auf das Kollagen-Gewebe.

Wenn man die bisher vollendeten Untersuchungen analysiert, so scheint man mit Recht folgende Schlussfolgerungen ziehen zu duerfen. Die spezifische blutagglutinierende Substanz des Serums von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist das Resultat einer enzymatischen Eeeinflussung des Bindegewebes im menschlichen Koerper.

#### RÉSUMÉ

Dans les cas d'arthrite rhumatoïde il y a une substance dans le sang qui est spécifique de cette maladie. Cette substance a une capacité pour agglutiner des hématies sensibilisées.

Le facteur hémagglutinant peut être démontré dans le précipité froid du sérum sanguin.

Ce n'est que dans des cas exceptionnels que les précipités en froid du sérum d'autres maladies produisent une légère hémagglutination.

Le facteur hémagglutinant se trouve dans la fraction  $\gamma$  globuline du sérum, mais apparemment ce n'est pas une  $\gamma$  globuline pure ou normale.

On peut produire expérimentalement un facteur hémagglutinant qui possède les mêmes propriétés que celui du sérum de l'arthrite rhumatoïde. On a pu obtenir ceci, entre autre méthode,

par le cultif de certaines bactères en tissu collagène. Dans cette expérimentation le facteur hémagglutinant peut être trouvé dans le liquide de cultif libre de bactères. Le résultat de l'investigation indique qu'un enzyme, produit par les bactères, crée la substance hémagglutinante à travers de son effet sur le tissu collagène.

En réfléchissant sur les investigations réalisées jusqu'ici, on peut conclure que probablement la substance spécifique hémagglutinante du sérum de malades avec arthrite rhumatoïde se forme comme suite d'une influence enzymatique sur le tissu connectif dans le corps humain.

## EXAMEN FUNCIONAL DEL APARATO RESPIRATORIO

J. F. VERA y M. SCHECHTMAN.

Universidad Nacional de Córdoba.

Instituto y Cátedra de Fisiología y Hospital "Tránsito C de Allende".

República Argentina.

### PRINCIPIOS GENERALES DE FISIOLOGÍA Y MECÁNICA RESPIRATORIA.

Puede considerarse a la vida como un permanente proceso de oxidación celular, en la que intervienen con preponderancia el *oxígeno*, el *hidrógeno* y el *anhídrido carbónico*: el primero, activando las combustiones; el hidrógeno, liberando energía, y, finalmente, el carbono, que aparece como producto catabólico de sustancias utilizadas. El agua representa el producto final de oxidación.

La vida necesita indefectiblemente del aporte del oxígeno y la eliminación del anhídrido carbónico, doble intercambio que constituye la etapa inicial y final de la función respiratoria.

En la escala zoológica, estos cambios se hacen por simple difusión en las especies menos evolucionadas; con el aumento del tamaño del organismo la superficie se hace insuficiente y aparecen órganos especiales para presentar una gran extensión de superficie en contacto con el medio ambiente. Así, aparecen los tubos ramificados en los animales traqueados (insectos) y las branquias en los peces.

En los vertebrados que respiran aire, se diferencian los aparatos respiratorio y circulatorio; el primero, para regular la respiración externa, es decir, el intercambio de gases con el medio ambiente, y el segundo, o respiración interna, que rige el mecanismo entre el medio circulante y los tejidos.

En la especie humana se asegura esta finalidad por medio de la ventilación pulmonar.

Con un aire corriente de 500 c. c. y una frecuencia de 15 respiraciones por minuto, el organismo normal moviliza aproximadamente 6 a 7 litros de aire por minuto, o sea 10.000 litros de aire por día. La concentración del oxígeno en el aire ambiental es de 20,93 por 100, lo que equivale a 2.000 litros de oxígeno contenidos en los 10.000 litros de aire respirado. De esos 2.000 litros diarios de oxígeno, sólo ingresan a la sangre arterial unos 1.400 litros—aproximadamente un litro por minuto—en dependencia de la saturación oxihemoglobínica y del débito cardíaco. (La saturación oxihemoglobínica en la sangre arterial es de 19 por 100 volúmenes y el débito cardíaco es de aproximadamente unos 5 litros de sangre por minuto.)

Circulan, pues, por la red capilar unos 7.000 litros diarios de sangre que conducen los 1.400 litros de oxígeno en igual tiempo. El resto del oxígeno se elimina en gran parte por la respiración y en parte es retenido por la circulación al reiniciarse el ciclo. La fijación del oxígeno en la sangre y su transporte a los tejidos se realiza gracias a su afinidad por la hemoglobina, pigmento sanguíneo de estrecho parentesco con la clorofila.

Como en la intimidad de los tejidos se consumen 250 a 300 c. c. de oxígeno por minuto (430 litros por día), la sangre venosa contiene menor cantidad de oxígeno que la sangre arterial en la siguiente proporción: 19 por 100 para la arterial y 14 por 100 para la sangre venosa.

Desde los tejidos, el gas carbónico pasa a la sangre siguiendo un camino inverso, gracias a numerosas combinaciones (en especial con la hemoglobina) y llega a la red capilar pulmonar, donde es eliminado por las vías aéreas a razón de unos 250 c. c. por minuto, lo que equivale a una producción y eliminación diaria de 350 litros. Contrariamente al oxígeno, la sangre venosa se enriquece en anhídrido carbónico aumentando su tenor en unos 10 volúmenes con respecto a la sangre arterial.

La sangre arterial contiene 45 por 100 volúmenes, en tanto que la venosa contiene 53 por 100 volúmenes. Este alto tenor de carbono sanguíneo, desproporcionado con la producción y el aporte del exterior (el aire ambiente tiene sólo 0,04 por 100), se debe a la presencia en la sangre de productos de formación química, en especial carbonatos y bicarbonatos, constituyendo la "reserva" alcalina.

Finalmente, el nitrógeno no interviene en el intercambio gaseoso ni es transportado por la circulación más que en cantidades mínimas, y tanto en la sangre arterial como en la venosa no excede su presencia de 1 a 2 por 100.

Presidiendo el mecanismo funcional, la regulación nerviosa pone en juego reflejos centra-