

RESUMEN.

Hacen los autores un estudio de la agenesia, aplasia e hipoplasia pulmonares. Comienzan tratando de la embriología del aparato respiratorio, a la que siguen la etiología y patogenia de las anomalías citadas.

Establecen una clasificación de las malformaciones congénitas pulmonares. Sigue después la sintomatología, el diagnóstico, diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento.

Al final hacen una revisión de la casuística mundial sobre estas anomalías congénitas pulmonares, terminando con unos cuantos casos resumidos de cada una de estas malformaciones y la bibliografía correspondiente.

BIBLIOGRAFIA

- BOTAR, J. y ORTS LLORCA, F.—Ann. d'Anat. Path., 9, 820, 1932.
 BOWDEN, K. M.—Med. J. Australia, 1, 646, 1947.
 BRIMBLECOMBE, F. S. W.—Brit. J. Tuberc., 45, 7, 1951.
 CASTELLANOS, A. y PEREIRAS, R.—Bol. Soc. Cubana de Pediat., 14, 268, 1942.
 CASTEX, MAZZEI y REMOLAR.—Arch. Argent. Enferm. de Ap. Resp. y Tuberc., 7, 1, 1939.
 CAUSSADE, NEIMANN y BENICHOUX.—Arch. Franc. Pediat., 9, 1, 1952.
 CETRANGOLO, C. M., DO NIZZA, R. y DEDOLA, R.—Día Médico, 22, 2, 169, 1950.
 DELMAS.—Emбриología, 1929.
 FALCONE.—Compendio di Embriogenia ed orfanogenia dell'uomo, 1928.
 FERGUSON, C. F. y NEUHAUSER, E. B.—Am. J. Roentgenol., 52, 459, 1944.
 FIELD, C. E.—Arch. Dis. Child., 21, 61, 1946.
 FISCHEL.—Emбриología, 1951.
 FONTÁN, A., VERGER, P., MOULIES, A. y MARTÍN, C.—J. de Medecine de Bordeaux, 124, 126, 1947.
 FOUCET, J., HEIMANN, V. y ARNOLDI, M.—Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 25, 1.084, 1951.
 HERRUP, L.—Hospitalstid, 70, 1.165, 1927.
 HURWITZ, S. y STEPHENS, H. B.—Am. J. Med. Sci., 193, 81, 1937.
 JORGE, I. M. y GOÑI MORENO, I.—Bol. y Trab. Soc. Cir. de Buenos Aires, 23, 754, 1939.
 LELONG, M., LEMOYNE, CHAROUSSET y LANGE.—Arch. Franc. Pediat., 2, 31, 1944.
 LELONG, M., VIALATTE, J., CONDER, F. y GIFFARD, E.—Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 66, 715, 1950.
 LEVY, C. S.—Am. J. Med. Sci., 159, 237, 1920.
 LEVY-VALENSI, A., SUDAKA, J. y EISENBETH, R.—Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 23, 749, 1948.
 LEVY, C. S.—Am. J. Med. Sci., 159, 237, 1920.
 LEVY-VALENSI, A., SUDAKA, P. y EISENBETH, R.—Bull. et Mem. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 23, 749, 1948.
 LÓPEZ AREAL, L.—Rev. Clin. Esp., 38, 289, 1950.
 MACHT, A. H. y BEISSINGER, H.—Sinai Hosp. J., 1, 2, 1952.
 MARINO, U.—Rev. de Tisiol. Pract., 2, 120, 1936.
 MINNE, J. y GERNER, L.—Ann. d'Anat. Path., 10, 503, 1933.
 MOLLARD, KIPFER y GENTHON.—Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Laffont y Durieux.
 MORTON, D. R., KLASSEN, K. P. y BAXTER, E. H.—J. Thorac. Surg., 20, 665, 1950.
 NACLERO, E. A. y HOCHBERG, L. A.—New York State J. Med., 50, 1.267, 1950.
 NESBIT, W. M., PAUL, L. W. y MIDDLETON, W. S.—Am. J. Roentgenol., 57, 446, 1947.
 PÉREZ-STABLE, E., SEIGLE, M., PEREIRAS, R. y HERNÁNDEZ BEGUERIE.—Rev. Cubana Card., 12, 3, 1951.
 PIAGGIO BLANCO, R. A. y GARCÍA CAPURRO, F.—Rev. de Tuber. del Uruguay, 3, 86, 193, 1933.
 PURRIEL, P. y PIAGGIO, A. A.—Arch. Urug. de Med., Cir. y Especialid., 14, 9, 1939.
 PUJÍULA, J. S. J.—Emбриología del hombre y demás vertebrados, t. II, 45, 1943.
 PUTNEY, F. J. y BALTZELL, W. H.—Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 61, 3, 1952.
 RAIMONDI, A. A.—Arch. Argent. de Tisiol., 15, 168, 1939.
 SMART, J.—Quart. J. Med., 15, 125, 1946.
 SMOLLER, S. y STEINHOLZ, R.—Harlem Hosp. Bull., 4, 2, 1951.
 SORIA, A., REBOLLO, I. y ALIX, J.—Enf. del Tórax, 9, 117, 1954.
 TAURE, M.—Anatomía del desarrollo (Emбриología), 332, 1947.
 THOMAS, L. B. y BOYDEN.—Surgery, 429, Marzo 1952.
 VALLE, A. R. y GRAHAM, E. A.—J. Thorac. Surg., 13, 345, 1944.
 VAN LOON y DIAMOND.—Am. J. Dis. Child., 62, 584, 1941.
 WIDERMANN, A. y PETERS, C. H.—J. Pediat., 28, 204, 1946.
 YOUNT, F.—Arizona Med., 5, 48, 1948.

ORIGINALS

LA DETERMINACION DE LA VITAMINA B₁₂ EN LA SANGRE DE NORMALES Y ENFERMOS (*)

J. M. ALÉS y F. VIVANCO.

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid.
 Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

En estos últimos años se ha ido generalizando la determinación de la vitamina B₁₂ en la sangre, comparando los valores normales con los que se obtienen en enfermos de anemia perniciosa o de otras anemias megaloblásticas. Al mismo tiempo hemos adquirido un mayor conocimiento sobre el ciclo metabólico que realiza esta vitamina desde que es ingerida hasta su eliminación por la orina, que siguiendo a UNGLEY¹, podemos resumir así:

La vitamina B₁₂ puede entrar en el organismo

por vía parenteral o por vía oral. En el primer caso, pasa rápidamente a la sangre en forma libre, eliminándose como tal o modificada por la orina. Pasadas ocho horas, por el contrario, se combina en su mayor parte con una sustancia de la que sólo puede liberarse calentando a 100° a pH ácido durante lo menos treinta minutos. Durante este tiempo, la eliminación urinaria es casi nula. Por último, parte de esta vitamina combinada se destruye, parte se utiliza y parte es almacenada.

La vitamina B₁₂ que entra por vía oral tanto en forma libre como combinada, en parte es absorbida, en parte es consumida por ciertas bacterias intestinales y en parte eliminada por las heces, donde se suma a la sintetizada por los gérmenes formadores. Para ser absorbida se combina con sustancias existentes en el jugo gástrico, la más importante de las cuales es el factor intrínseco de Castle. Al llegar al intestino entra en las células epiteliales de la pared, probablemente en forma libre, combinándose

(*) Comunicación presentada a la II Reunión de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, junio 1954.

allí con una sustancia termolábil que, al igual que la apoferritina en el caso del Fe, se forma con arreglo a las necesidades del organismo. En esta forma combinada va al hígado. Una mínima proporción en forma libre alcanza la circulación general y puede eliminarse por la orina. El resto de la combinada que no es retenida en el hígado, pasa a la sangre siguiendo la suerte de la inyectada parenteralmente.

Vemos, por tanto, que la mayor parte de la vitamina B₁₂ de la sangre se halla en el suero combinada a una sustancia desconocida que no parece ser el factor intrínseco de Castle y es seguramente de naturaleza proteica. En estas condiciones la vitamina B₁₂ no es dializable ni tiene poder estimulante del crecimiento de los microorganismos (*L. Leichmanii*, *Euglena*, *Coli* 113-3). Una pequeña proporción se encuentra en forma libre. Ya Ross² lo comprobó al ver cómo aumentaba el crecimiento de la *Euglena* al calentar el suero diluido. Para su determinación es, pues, necesario romper esa unión y dejar la vitamina B₁₂ libre. La afinidad del suero humano para ligar B₁₂ es muy grande, ya que Rosenthal y Sarett³ han visto que se realiza incluso "in vitro".

Las cifras normales de vitamina B₁₂ en el suero o plasma oscilan de 100 a 700 $\mu\mu$ g./c. c. MOLLIN y Ross⁴ y⁵ dan como límite inferior de lo normal las 100 $\mu\mu$ g. Los enfermos de anemia perniciosa tienen en general valores inferiores que van desde cantidades no mensurables hasta 80 ó 90 $\mu\mu$ g. con una cifra media de 40 $\mu\mu$ g. Cuando se alcanzan concentraciones en suero de 250 $\mu\mu$ g./c. c., la médula ósea se hace normoblastica, pero por debajo de 100 $\mu\mu$ g. se vuelve de nuevo megaloblástica. Existe, pues, una relación entre la concentración de vitamina B₁₂ combinada del suero y la actividad hemopoyética. La vitamina B₁₂ libre no es capaz de cambiar una médula ósea megaloblástica en normoblastica.

Tres son los microorganismos empleados en la determinación de la vitamina B₁₂ en sangre: el *Lactobacillus Leichmanii*, la *Euglena gracilis*, variedad *bacilaris*, y una mutante de la *Escherichia Coli*, el llamado *Coli* 113-3.

Este último germen, obtenido por BURKHOLDER⁶, ha sido empleado por JÄNNES⁷ usando plasma calentado y diluido. Tiene el inconveniente de que la metionina, y quizás también otras sustancias⁸, estimulan su crecimiento. Las cifras obtenidas por este autor son las más altas de la literatura (1.600 $\mu\mu$ g.).

La *Euglena gracilis* es el organismo cuyo crecimiento es más sensible y específico a la vitamina B₁₂. Ha sido empleado sobre todo por MOLLIN y Ross y con ella se obtienen unos valores en sangre muy comparables, por otra parte, con los que da el *L. Leichmanii*.

Ha sido este lactobacilo el más corrientemente usado. Su crecimiento no es específico de la vitamina B₁₂, ya que también se estimula por

los desoxiribósidos. En este sentido, GIRDWOOD⁹ plantea si la actividad de crecimiento sobre el *L. Leichmanii* del suero se debe en su totalidad a la vitamina B₁₂, ya que encuentra que el suero sigue siendo activo después de tratado por álcali, que como se sabe destruye la vitamina B₁₂ verdadera. Esto ha sido negado por ROSENTHAL y SARETT³, que demuestran en minuciosos estudios que la actividad álcali estable, o seudo B₁₂ de la sangre, representa menos de un 10 por 100 de la actividad total con un promedio del 3,4 por 100. Parece, pues, que la mayor parte de la actividad de crecimiento del *L. Leichmanii* se debe a la vitamina B₁₂ verdadera y no a desoxiribósidos u otras sustancias álcali estables. Con este método han trabajado COUCH y colaboradores¹⁰, ROSENTHAL y SARETT³ y recientemente BLOQUIAUX¹¹ en Francia.

METÓDICA.

Hemos empleado el *L. Leichmanii* (A. T. C. C. 4.797) siguiendo la técnica recomendada por ROSENTHAL y SARETT, modificada en el sentido de que la medida de crecimiento del microorganismo se hizo por turbidimetría en lugar de por titrimetría; 5 c. c. de suero en un tubo Pirex de 25 por 200 mm. se mezclan con 5 c. c. de puffer de acetato (pH 4,6) y 20 c. c. de agua destilada. Queda una dilución del suero de 1 : 6 a pH 5,1. Despues de mezclado se tapa el tubo y se sumerge en agua hirviendo a 100° C. durante treinta minutos. Una vez frío se centrifuga, obteniéndose de 22 a 23 c. c. de una solución clara. De esta solución se toman 9 c. c., que son cuidadosamente ajustados a pH 6,9 ± 0,1 con sosa diluida y llevados a un volumen de 15 c. c. La dilución final del suero es de 1 : 10. Esta solución así obtenida se emplea directamente para la determinación de vitamina B₁₂ a niveles de 2, 3, 4 y 5 c. c. por tubo. La medición de la turbidez se lleva a cabo en el colorímetro fotoeléctrico de Evelyn con filtro de 620 m μ .

Una ligera hemólisis del suero no interfiere la determinación. Los sueros se centrifugan lo más pronto posible y se guardan en nevera a 0° C. hasta su determinación, en general no más de veinticuatro horas. Como patrón de vitamina B₁₂ usamos la que nos suministró la casa Roche, S. A., especial para métodos microbiológicos.

RESULTADOS.

Hemos determinado la vitamina B₁₂ del suero de 20 sujetos normales, de ambos sexos, de edades oscilantes de 25 a 45 años. La cifra media obtenida ha sido de 226 $\mu\mu$ g./c. c. de suero con oscilaciones de 50 a 560 $\mu\mu$ g. En el cuadro I pueden verse las cifras medias obtenidas por distintos autores comparadas con las nuestras.

Las variaciones son grandes según el microorganismo utilizado o la técnica empleada por cada autor. Sin embargo, creemos que los límites fijados como normales por MOLLIN y Ross pueden aceptarse y que alrededor de las 100 $\mu\mu$ g./c. c. es la cifra inferior de los sujetos normales. Coincide con esta opinión la experiencia reciente de WITTS¹².

En el cuadro II exponemos los datos de cada uno de los 20 sujetos normales, la cifra media de 226 $\mu\mu$ g./c. c. y la desviación standard de ±

CUADRO I

VALORES MEDIOS DE VITAMINA B₁₂ EN SANGRE DE SUJETOS NORMALES

AUTORES	Año	MÉTODO	Vitamina B ₁₂ μμ g./c. c.	Observaciones
ROSS	1950	Euglena.	185	Plasma sin calentar.
ROSS	1950	"	475	Plasma calentado.
COUCH y colaboradores	1950	Leichmanii.	750	Sangre total.
JANNES	1952	Coli 113-3.	1.600	Plasma calentado.
ROSENTHAL y SARETT	1952	Leichmanii.	200	Suero calentado.
MOLLIN y ROSS	1952	Euglena.	358	" "
BLOQUIAUX	1953	Leichmanii.	1.290	" "
ALÉS y VIVANCO	1953	Leichmanii.	226	" "

CUADRO II

DETERMINACION DE LA VITAMINA B₁₂ EN SANGRE

Número	SUJETOS	Sexo	Vitamina B ₁₂ μμ g./c. c.
<i>I. Normales.</i>			
1	J. A.....	♂	260
2	F. V.....	♂	320
3	J. D.....	♂	440
4	L. O.....	♂	560
5	J. L. M.....	♂	280
6	J. G.....	♂	230
7	M. A. M.....	♀	200
8	M. P.....	♀	310
9	M. G. S.....	♀	50
10	C. C.....	♀	140
11	A. C.....	♀	130
12	N. D.....	♀	110
13	F. R.....	♂	110
14	L. M.....	♀	170
15	C. G. S.....	♀	180
16	J. A.....	♂	140
17	L. M.....	♂	210
18	F. A.....	♂	370
19	N. C.....	♀	200
20	M. F.....	♀	110
Valor medio			226
D. S.			± 126
E. M.			± 28

II. Anemia perniciosa sin tratar.

N.º	Sujetos	Sexo	Vit. B ₁₂ μμ g./c. c.	Observaciones
1	N. M.....	♂	80	"
2	P. G.....	♀	150	Compensada 4 mill. g. r.
3	P. G.....	♀	73	Después de terra- micina.

III. Anemia perniciosa tratada con B₁₂.

Número	SUJETOS	Sexo	Vitamina B ₁₂ μμ g./c. c.
1	C. P.....	♀	1.520
2	G. A.....	♂	1.150

126 μμ g. Se observa que con excepción de un caso, todos son superiores a las 100 μμ g.

Un enfermo de anemia perniciosa que nunca había sido tratado presentaba una cifra de 80 μμ g., mientras que otra enferma en remisión, con cuatro millones de glóbulos rojos, tenía 150 μμ g.; ésta misma enferma, al ser tratada con terramicina, desciende a 73 μμ g., lo que parece confirmar lo ya observado por nosotros con JIMÉNEZ DÍAZ¹³ de que el estado de la flora intestinal influye sobre la síntesis y utilización de la vitamina B₁₂.

Por último, dos enfermos de anemia perniciosa fuertemente tratados presentaban unos valores extraordinariamente elevados (1.520 a 1.150 μμ g.). Parece, según nuestra experiencia, que puede llegar a estas cifras tan altas, a pesar de que MOLLIN y Ross¹⁴ sostienen recientemente que el nivel de saturación de vitamina B₁₂ en plasma en enfermos de anemia perniciosa, al ser tratados con esta vitamina, se alcanza lo más al llegar a 760 μμ g./c. c., eliminándose el exceso por la orina en forma libre.

COMENTARIOS.

La determinación de vitamina B₁₂ en el suero es hoy día factible por métodos microbiológicos utilizando cualquiera de los tres microorganismos más arriba citados. MOLLIN y Ross afirman que con el método de la Euglena se pueden medir hasta 10 μμ g. Nosotros, con el método del L. Leichmanii, creemos que la sensibilidad no es tan grande y que no pasa de los 20 ó 30 μμ g. Es éste quizás uno de los inconvenientes del método el no poder precisar valores por debajo de los 30 μμ g. De todas formas, si, como se desprende de nuestros datos, las cifras por debajo de 100 μμ g. son anormales y sólo se encuentran en enfermos de anemia perniciosa, la determinación de vitamina B₁₂ en el suero puede tener una cierta utilidad clínica. Por eso es de desear que el perfeccionamiento de las técnicas haga esta determinación más sensible y sencilla y podamos conocer la concentración de B₁₂ en sangre en diversos estados patológicos.

RESUMEN.

Se determina el contenido de vitamina B_{12} del suero en 20 sujetos normales y cuatro enfermos de anemia perniciosa. La cifra media de los normales es 226 $\mu\mu$ g./c. c. Un enfermo sin tratar, sólo tiene 80 $\mu\mu$ g.; otro en remisión parcial, 150 $\mu\mu$ g. En dos enfermos en tratamiento intenso las cifras son extraordinariamente elevadas (1.520 y 1.150 $\mu\mu$ g./c. c.).

BIBLIOGRAFIA

1. UNGLEY, C. C.—Nut. Abst. a. Rev., 21, 1, 1951.
2. ROSS, G. J. M.—Nature, 166, 270, 1950.
3. ROSENTHAL, H. L. y SARETT, H. P.—J. Biol. Chem., 199, 433, 1952.
4. MOLLIN, D. L. y ROSS, G. I. M.—J. Clin. Pathol., 5, 129, 1952.
5. MOLLIN, D. L. y ROSS, G. I. M.—Brit. Med. J., 2, 640, 1953.
6. BURKHOLDER, J.—Science, 144, 459, 1951.
7. JÄNNES, J.—Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae, 30, 329, 1952.
8. ERICKSON, L. E. y SJÖSTROM, A. G. M.—Acta Chem. Scand., 7, 704, 1953.
9. GIRWOOD, R. H.—Blood, 8, 469, 1953.
10. COUCH, J. R., OLAX, O., WITTEN, P. W. y COLBY, R. W. Am. J. Physiol., 163, 77, 1950.
11. BLOQUAUX, S.—C. R. Soc. Biol., 147, 713, 1953.
12. WITTS, L. J.—Com. personal.
13. JIMÉNEZ DÍAZ, C., ALÉS, J. M. y VIVANCO, F.—Rev. Clin. Esp., 51, 294, 1953.
14. MOLLIN, D. L. y ROSS, G. I. M.—J. Clin. Pathol., 6, 54, 1953.

SUMMARY

The vitamin B_{12} contents of the serum are determined in 20 normal subjects and 4 patients with pernicious anaemia. The mean average for normal subjects was 226 $\mu\mu$ g./c. c. A non-treated patient exhibited only 80 $\mu\mu$ g. Another in partial regression, 150 $\mu\mu$ g. In two patients under intense treatment the values were remarkably high (1.520 and 1.150 $\mu\mu$ g./c. c.)

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 20 normalen Personen und 4 Kranken mit perniziöser Anaemie bestimmte man den Vitamin B_{12} Gehalt des Serums. Der mittlere Wert bei Gesunden betrug 226 $\mu\mu$ g./ccm. Ein nicht behandelter Patient hatte nur 80 $\mu\mu$ g./ccm. Ein anderer mit teilweiser Remission hatte 150 $\mu\mu$ g. Bei 2 intensiv behandelten Patienten waren die Zahlen ungewöhnlich hoch (1.520 und 1.150 $\mu\mu$ g./ccm.).

RÉSUMÉ

On détermine le contenu en vitamine B_{12} du sérum chez 20 sujets normaux et 4 malades d'anémie pernitieuse. Le chiffre moyen des normaux est de 226 $\mu\mu$ g./c. c. Un malade sans traiter n'a que 80 $\mu\mu$ g. Un autre en régression partielle 150 $\mu\mu$ g. Chez deux malades en traitement intense les chiffres sont extraordinairement élevés (1.520 et 1.150 $\mu\mu$ g./c. c.).

PROBLEMAS EN LA DEPLECION SALINA YATROGENICA (*)

M. GARRIDO PERALTA.

Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial. Almería.

El adagio "Comida sin sal, boca sin saliva", lleva camino de perder su trascendencia culinaria para convertirse precisamente en la forma normal de ingerir su dieta un gran grupo de nuestros pacientes. Posiblemente, ningún otro ingrediente de la dieta humana se encuentra en la actualidad rodeado de un halo más nefasto. Reducimos la sal hasta lo prohibitivo en cardíacos descompensados, y para mantener la compensación, en las cirrosis con ascitis y edemas, en la hipertensión, enfermedad renal, etcétera, y dirigimos muchos de nuestros esfuerzos terapéuticos a deplecionar en sal el medio interno, irrigando abundantes y frecuentes sauresis con los potentes diuréticos mercuriales.

En verdad, tal medida parece juiciosa, porque los aumentos de volumen en el espacio extracelular expresados clínicamente como edemas, ascitis, hidrotórax, etc., reflejan una alteración en el equilibrio agua-sal y la suelta o ahorro de uno de ellos está unida íntimamente a la del otro. Parece haberse demostrado que el mayor defecto en el metabolismo del sodio en los cirróticos con formación de ascitis y edemas, es justamente la virtual ausencia de sodio en la orina a pesar de una ingestión liberal de sal en la dieta. Un tanto ocurre en la asistolia en general y en la enfermedad renal, y para su explicación se baraja la posibilidad de alteraciones en la hemodinámica renal de filtración; incluso en la cirrosis es muy posible que esta disminución de la velocidad de filtración glomerular desempeñe un papel importante si se recae en la frecuencia con que dichos pacientes, a pesar de su edematización, muestran fenómenos de deshidratación y colapso periférico. De todas formas, parece un tanto más plausible que el túbulos renal desempeñe el papel primordial en esta retención de sodio, mediante el mecanismo de una preponderancia tubular; la reincorporación de sodio al medio interno desde el túbulos está controlada en parte por un mecanismo hormonal.

Pero más que un efecto puramente renal, esta eliminación exigua de sodio en la orina es sólo expresión de una tendencia generalizada a retener sodio; en el sudor y en la saliva de muchos de estos pacientes hay también con cierta frecuencia concentraciones subnormales de sodio; no parece sino que el organismo tiende en estos casos a retener sodio mediante un reajuste de los órganos a través de los que normalmente excreta sal. En relación con esto, se

(*) Comunicación presentada a la II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, junio 1954.