

# INFARTO DE PULMON, ESTUDIO EXPERIMENTAL POR EMBOLIAS RADIOOPACAS Y DOSAJE DE ENZIMAS SERICAS

por los doctores

ENRIQUE C. MONTI, NORBERTO PISANI, FERNANDO F. BATLLE,  
CARLOS BERTOLASSI y EZIO ZUFFARDI

La enzima dehidrogenasa láctica (DGL) tiene una acción catalítica que permite la conversión del ácido pirúvico en ácido láctico en presencia de dihidrodifosfopiridinnucleótido reducido. La velocidad de la reacción es proporcional a la actividad de la DGL presente<sup>1</sup>. Esta se halla en el suero, músculo esquelético y vísceras, siendo estimada su concentración en el pulmón en 73.600 unidades por gramo de tejido húmedo<sup>2</sup>. Valores séricos anormalmente altos fueron demostrados en el infarto agudo de miocardio experimental<sup>3, 4</sup> y clínico<sup>5, 6, 7, 8, 9</sup>, juntamente con las transaminasas glutámico-oxalacética (TGOA) y glutámico-pirúvica (TGP)<sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21</sup>. Al mismo tiempo, en otros estados patológicos se hallaron niveles aumentados de una o más de estas enzimas<sup>21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 2, 11, 14</sup>, las cuales constituyeron a veces la base para decidir un diagnóstico.

Nuestra comunicación tiene el objeto de aportar los resultados obtenidos en la determinación de DGL, TGOA y TGP en el infarto de pulmón experimental<sup>2, 13, 25, 27, 28</sup>.

## MATERIAL Y METODO

Se utilizaron 12 perros sanos de 10 a 30 kg de peso. Se prepararon coágulos radioopacos con una mezcla homogénea de la sangre del mismo perro, con la pasta obtenida por decantación de una suspensión de propylidone en la proporción de 1 gramo de pasta para cada 10 cm<sup>3</sup> de sangre, momentos antes de la inyección, esperando hasta la retracción del coágulo.

Se disecó la yugular derecha de cada perro y en ella se colocó una sonda de Nélaton del mayor diámetro posible. Los coágulos, en la proporción de 0,4 g por kg de peso, se introdujeron en la sonda por medio de una jeringa de Bonau, con pico ancho y con un orificio de alrededor de 4 mm. Para evitar la introducción de aire, la jeringa se llenó de solución glucosada isotónica cubriendo el coágulo, el cual se introdujo rápidamente por compresión de la pera de goma.

Como anestesia se usó pentothal. Se utilizó oxígeno al 100 % por tubo endotraqueal, evitando así la aparición de hipertensión pulmonar debida a la hipoxia.



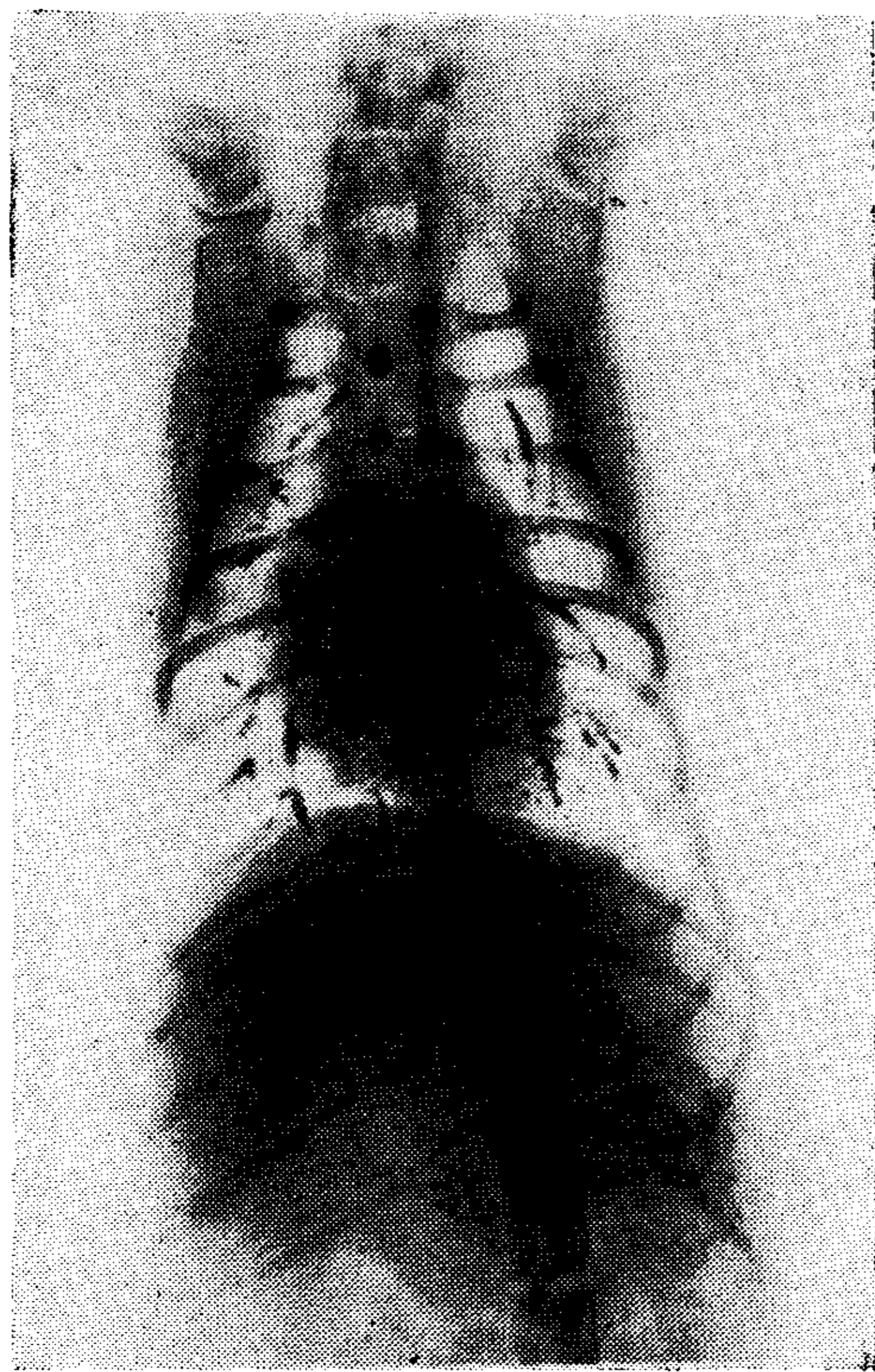


Figura 1

Se obtuvieron 4 radiografías de cada perro: una pósterioanterior y otra lateral izquierda, antes y después de la embolia (figuras 1 y 2). En el animal intacto y con ayuno de 12 horas se tomaron muestras basales de sangre venosa, sobre la cual se practicaron dosajes de DGL, TG-OA y TGP. La actividad enzimática se valoró nuevamente 24 hs después de producidas las embolias pulmonares y al 2º, 4º y 6º días de éstas. Todas las determinaciones se realizaron sobre suero exento de hemólisis y en el mismo día de la extracción de sangre. Se construyeron curvas con los valores obtenidos, se determinaron promedios y desviación standard de la media.

Para DGL se utilizó el método de Cabaud y Wroblewski<sup>31</sup>, con fotocolorímetro Crudo-Caamaño y longitud de onda de 530 mu. Las transaminasas se dosaron con el método de Reitman y Frankel<sup>32</sup>, usando el mismo aparato e igual longitud de onda.

Al 7º día se realizó la necropsia de cada uno de los perros, objetivándose la localización y tamaño de cada infarto pulmonar. Se hizo estudio histológico de la zona presuntamente infartada para corroborar el diagnóstico macroscópico y se correlacionó la actividad DGL hallada con la extensión y cantidad de infarto pulmonar, valorándose éste de + a + + + + según su tamaño.

### RESULTADOS

Tanto desde el punto de vista radiográfico como anatomopatológico, se observó que los coágulos, a pesar de fragmentarse parcialmente durante la inyección y el tránsito desde la vena yugular hasta la arteria pulmonar, obstruían vasos pulmonares de grande y mediano calibre. Se observó que los coágulos se impactaban con mayor frecuencia en los lóbulos diafragmáticos (figuras 1 y 2).



Figura 2



Perro	Peso Kg	Embolia Gr	DGL Basal U/ml/suero	DGL 24 hs. U/m./suero	DGL 48 hs. U/ml/sue: o	DGL 4º día U/ml/suero	DGL 6º día U/ml/suero	Area infart.
1	15	4	210	215	250	430	280	++
2	15	4	90	95	120	280	150	+++
3	18	4	180	180	240	410	300	+++
4	20	5	250	240	300	900	710	++++
5	10	4	200	210	300	425	370	+++
6	15	6	180	180	210	300	140	++
7	20	8	150	140	150	180	165	+
8	17	5	150	150	160	190	100	+
9	19	10	120	120	240	350	200	+++
10	30	10	150	155	290	600	380	++++
11	25	12	200	180	300	620	400	++++
12	23	15	230	235	320	755	480	++++
Promedios			175,8	175	240	453,3	306,2	
Desviación standard			±46,02	±45,1	±59,16	±223,9	±173,74	

**Figura 3.** — Actividad sérica de dehidrogenasa láctica (DGL) en unidades por mililitro de suero en 12 perros con infarto pulmonar por trombos radioopacos, antes y después de producidas las embolias (1º, 2º, 4º y 6º) e intensidad del área infartada de + a +++++) descubierta en la necropsia.

En los 12 perros (figura 3) la actividad de DGL previa al infarto pulmonar osciló entre 90 y 250 U con una media de 175,8 U ( $\pm 46,02$ ). Luego de 24 hs. las cifras no se modificaron, variando entre 95 y 240 U ( $175 \text{ U} \pm 45,1$ ). A las 48 hs. los límites se elevaron entre 120 y 320 U ( $240 \text{ U} \pm 59,16$ ). Al 4º día la DGL ascendió a nivel máximo, entre 180 y 900 U ( $453,3 \text{ U} \pm 223,9$ ) y al 6º

día en franco descenso la actividad se halló entre 100 y 710 U ( $306,2 \text{ U} \pm 173,74$ ).

Las transaminasas prácticamente no se modificaron en toda la experiencia (figura 4).

El análisis de las curvas de DGL muestran una configuración semejante en todos los casos, es decir, elevación progresiva de actividad del 2º al 4º día y descenso posterior (fi-

#### ACTIVIDAD MEDIA DE T.G.P. Y T.G.O.A. EN 12 PERROS CON INFARTO PULMONAR

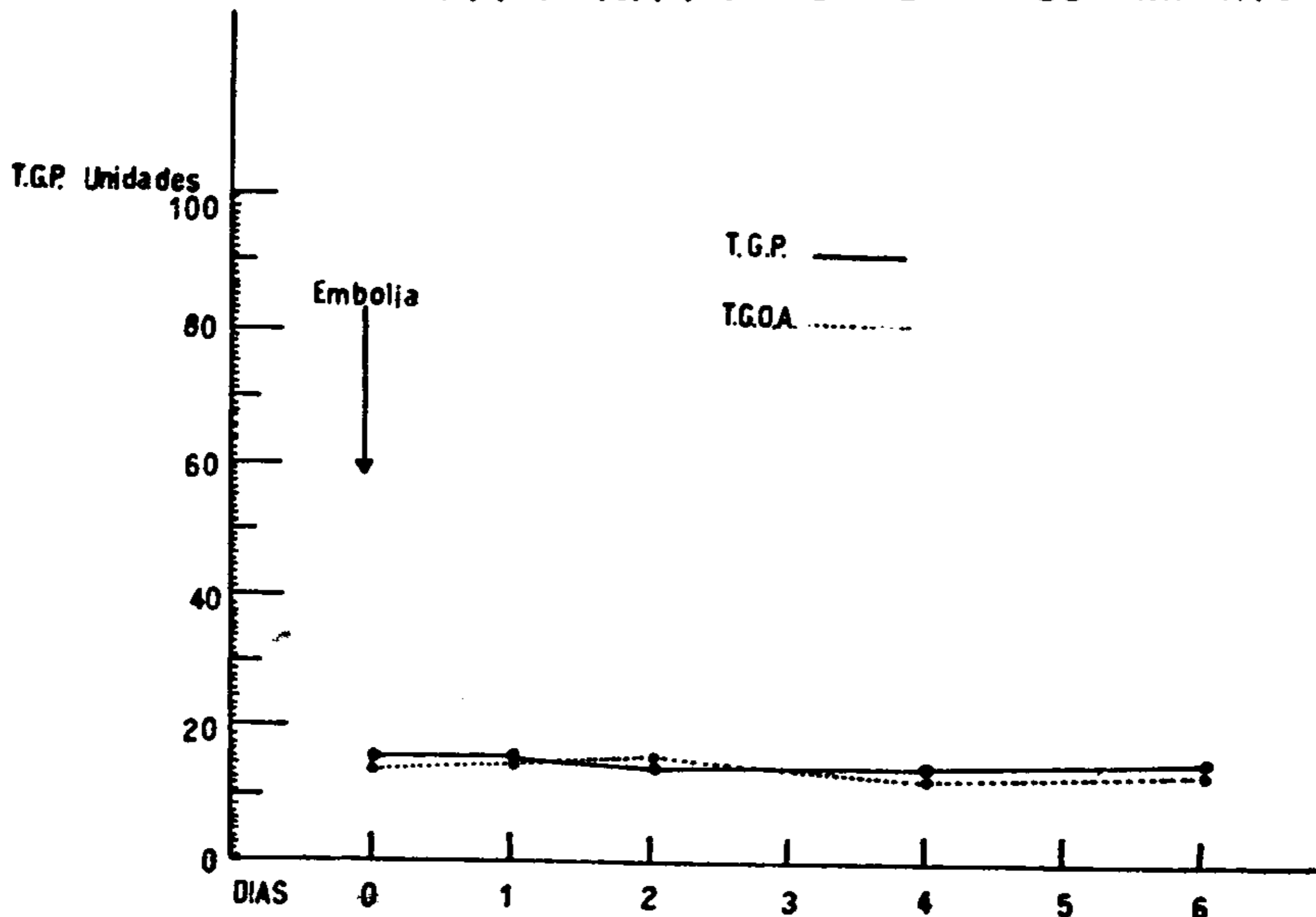


Figura 4

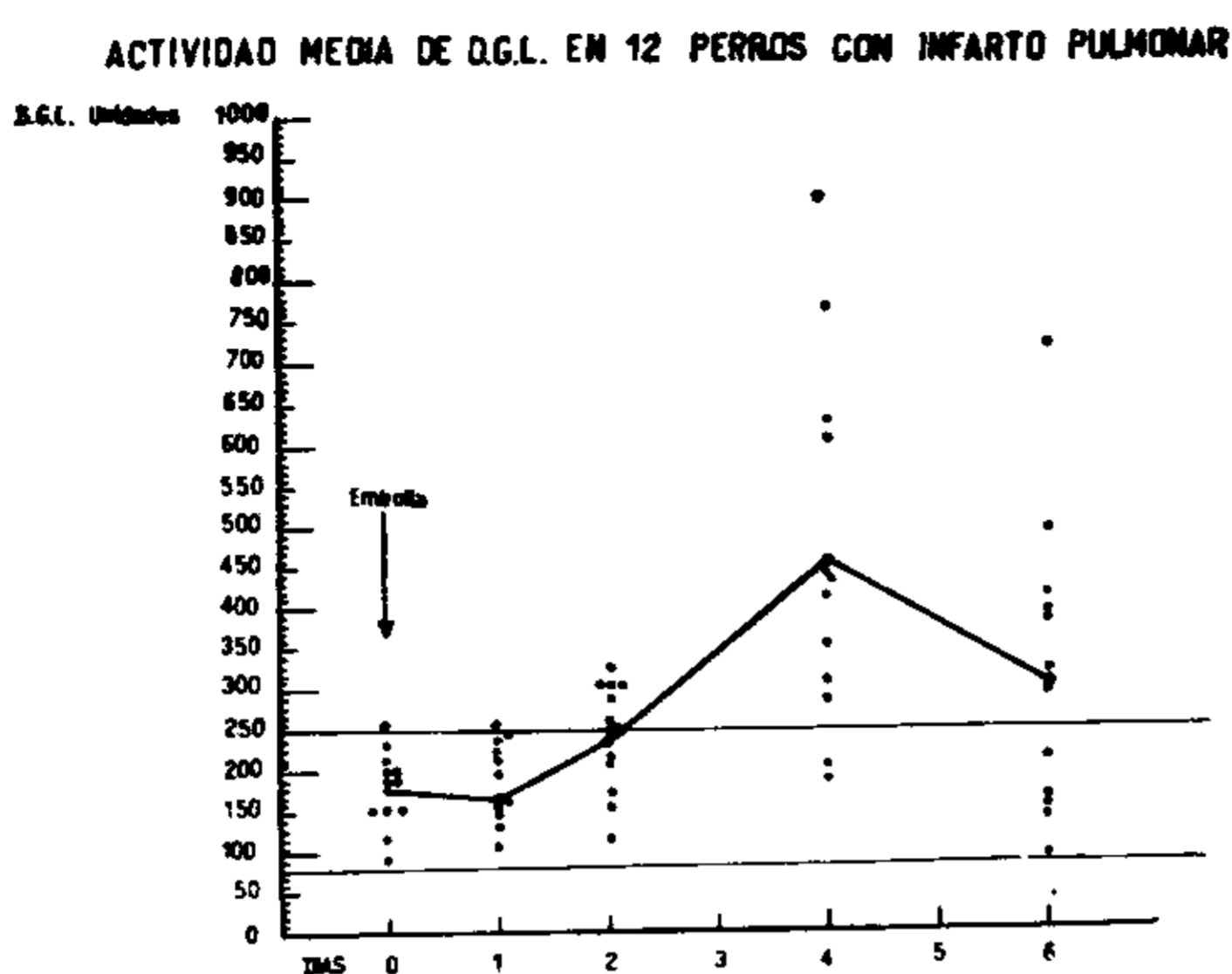


FIGURA Nº 5

gura 5), con nivel medio todavía elevado hasta el 6º día y aún más allá, lo cual concuerda con otros autores <sup>2, 5, 30</sup>.

En general se halló correlación entre la proporción de zona infartada en cada perro y el incremento de actividad de DGL. Este osciló entre 30 U (20 %) y 650 U (360 %). La media basal de DGL fue de 175,8 U ( $\pm 46,02$ ) y el aumento promedio al 4º día fue de 453,3 U ( $\pm 223,9$ ), o sea un incremento medio de 278,5 U (260 %). En cambio no hubo relación lineal entre los gramos de embolia inyectados y la cantidad de infarto producido.

En dos casos (perros 7 y 8) la DGL no aumentó en forma significativa, hallándose en la necropsia infartos mínimos. En otros 8 casos (perros 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11 y 12), extensos infartos pulmonares produjeron elevaciones intensas de la enzima, llegando hasta cuadruplicar la cifra basal. En otros dos perros en que el infarto fue moderado, se encontraron valores significativos de DGL, aunque menos elevados que los anteriores (perros 1 y 6).

DISCUSION

DGL sérica netamente elevada fue hallada en diversos procesos agudos por diferentes autores <sup>2, 3, 5, 7, 8, 9, 30</sup>, tales como en la hepatitis, pancreatitis, infarto pulmonar y de miocardio, etc.

Clásicamente se admite que su aumento es directamente proporcional a la cantidad previa normal de enzima presente por gramo de tejido y al grado y extensión de la necrosis. El mismo principio seguirían otros grupos enzimáticos. Es así, que en el infarto pulmonar no se produce aumento significativo de la TGOA (2,28, 30, 33) por ser escasa su concentración tisular, del orden de las 10.000 U por gramo de tejido húmedo; en cambio es franca su elevación en el infarto de miocardio y hepatitis aguda, donde existen respectivamente 155.500 y 142.400 U por gramo de tejido húmedo <sup>2</sup>. Inversamente, el parénquima pulmonar contiene 7 veces más DGL que TGOA por gramo de tejido.

Sin embargo, este concepto fue puesto en duda últimamente <sup>33</sup>, para explicar la elevación de diferentes enzimas en el infarto agudo de miocardio y otros procesos. Por otra parte, el conocimiento de que la DGL contiene 5 componentes <sup>33, 34, 35, 36, 37, 38</sup>, o isoenzimas diferenciables entre sí por electroforesis en agar, puede arrojar nueva luz sobre los factores fisiopatológicos puestos en juego para la elevación de ésta u otras enzimas en el daño hepático <sup>39</sup>, pulmonar y miocárdico <sup>33, 35, 36, 40</sup>.

Los hallazgos enzimáticos en el infarto de pulmón experimental, DGL elevada y transaminasas normales, sugieren datos de valor diferencial frente a un cuadro dudoso <sup>13, 30</sup>. En efecto, en la necrosis miocárdica se hallan aumentados los 3 componentes enzimáticos, con predominio de la TGOA y DGL sobre la TGP, en cambio en aquél sólo la DGL aumenta en forma neta, sin cambios importantes en el resto <sup>2, 11, 13, 19, 25, 27, 28, 30</sup>. Sólo en un pequeño porcentaje de casos humanos, siempre con infarto pulmonar múltiple y de grave evolución, la TGOA puede ascender en el plasma <sup>2, 11, 13, 25</sup>, aunque casi nunca sobrepasa las 100 unidades por ml.

Actualmente se conoce la distribución electroforética porcentual de las 5 isoenzimas que componen la DGL en cada órgano humano y en el

suero<sup>33,34,36,37,38</sup>. Normalmente existen 3 fracciones en el músculo cardíaco, predominando las isoenzimas 4 y 5 sobre la isoenzima 3. En el pulmón existen los 5 componentes, predominando las isoenzimas 2, 3, y 4 sobre las restantes. Es así que en pacientes con infarto de miocardio el suero muestra un aumento de actividad de las isoenzimas 4 y 5, reflejando lo que sucede normalmente en el músculo sano<sup>35, 40</sup>. Por otra parte, en el infarto pulmonar se demostró disminución de la isoenzima 5 con aumento de las fracciones 3 y 4<sup>33, 36</sup>, en contraste con lo que ocurre en la necrosis miocárdica. Estos datos indicarían el hallazgo de métodos específicos de laboratorio para el diagnóstico de ambos procesos, aunque se necesitan investigaciones más amplias y mayor simplificación de las técnicas actuales, para poder entrar en la práctica corriente.

#### CONCLUSIONES

1) En el perro el infarto de pulmón experimental elevó significativamente la DGL del suero en el 83 % de los casos. Inversamente las TGOA y TGP no se modificaron. El pico máximo de la curva se obtuvo entre el 3º y 4º día después de producidas las embolias, persistiendo al 6º día valores elevados en el 75 % de los casos. En el 33 % de los animales (4 perros) la actividad DGL se duplicó y en otro 33 % se triplicó. En el 17 % (2 perros) las cifras séricas se cuadruplicaron y en otro 17 % no hubo aumento significativo.

2) Se halló una relación más o menos directa entre el nivel enzimático y la extensión y cantidad de infarto provocado. Por otra parte, no hubo relación lineal entre los gramos de embolia y la producción de necrosis.

3) Según estos resultados, en el infarto de pulmón obtendríamos niveles enzimáticos diferentes a los del infarto de miocardio, pues en éste la elevación de las transaminasas es franca, mientras que en aquel sólo la DGL mostró aumento.

4) Se sugiere el estudio seriado de estas 3 enzimas como contribución al diagnóstico diferencial entre infarto cardíaco pulmonar, hasta tanto no se obtenga un método de rutina específico para el diagnóstico de cada uno de ellos en los casos dudosos.

#### RESUMEN

Se estudia la actividad sérica de DGL, TGOA y TGP en 12 perros sanos y después de producir infarto pulmonar por medio de trombos radioopacos preparados con técnica propia e introducidos en el circuito pulmonar por vena yugular, bajo anestesia general y respirando oxígeno al 100 %. Se observa aumento significativo de la DGL en el 83 % de los animales, configurando una curva característica en todos ellos, de comienzo a las 48 horas y nivel máximo al 4º día, para luego caer; al 6º día los valores enzimáticos fueron todavía elevados en el 75 % de los perros. Las transaminasas no variaron en forma manifiesta durante toda la experiencia.

En la necropsia se halló correlación satisfactoria entre la actividad de DGL y la extensión del área pulmonar infartada.

Se discute el valor de la determinación seriada de estas 3 enzimas en el diagnóstico diferencial entre infarto cardíaco y pulmonar en caso de duda.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1955, 90: 210.
2. *La Due, J. S.; Nydick, I. and Ruegsegger, P.*: Auxiliares de laboratorio, en especial las enzimas séricas en el diagnóstico de infarto miocárdico. *Symposium Internacional de Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria*. Ed. Interamericana, México, 1960, 1ª ed., págs. 307-315.
3. *Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: Presence of lactic dehydrogenase in serum and observation in experimental and clinical states. *Clin. Res. Proc.*, 1956, 4: 13.
4. *Ruegsegger, P.; Nydick, I.; Freiman, A. and La Due, J. S.*: Serum activity of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic-transaminase and lactic dehydrogenase following graded myocardial infarction in dogs. *Circulation Res.*, 1959, 7: 4-10.



5. *Hsich, K. M. and Blumenthal, H. T.*: Serum Lactic dehydrogenase levels in various disease states. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1956, 91: 626.
6. *White, L. P.*: *New Eng. J. Med.*, nov. 22, 1956.
7. *Kaltenbach, J. B.; Becker, J. F. and Bernstein, I.*: Simplified spectrophotometric assay of serum glutamic oxaloacetic transaminase and lactic dehydrogenase. *Ann. J. Clin. Path.*, 1957, 27: 309.
8. *Wacker, W. E. C.; Ulmer, D. D. and Vallee, B. L.*: Metaloenzimas e infarto de miocardio. II. Actividad de la dehidrogenasa y concentración del zinc en el suero. *New Eng. J. of Med.*, 1956, 253: 450.
9. *Wroblewski, F.; Ruegsegger, P. and La Due, J. S.*: Serum Lactic dehydrogenase activity in acute transmural myocardial infarction. *Science*, 1956, 123: 1122.
10. *Chinsky, M.; Shmagranoff, G. L. and Sherry, S.*: Serum transaminase activity. Observation in a large group of patients. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 47: 108-118.
11. *Bing, R. J.; Castellanos A. and Siegel, A.*: Diagnostic value of activity of malic dehydrogenase and phosphohexose isomerase. Preliminary report findings in patients with myocardial infarction and liver disease. *J.A.M.A.*, 1957, 164: 647.
12. *Steinberg, D. and Ostrow, B. H.*: Serum transaminase as a measure of myocardial necrosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1955, 89: 31-34.
13. *Goldstein, F.; Israel, H. J. and Seligson, D.*: Use of serum transaminase levels in differentiation of pulmonary embolism and myocardial infarction. *New Eng. J. Med.*, 1956, 254: 746-749.
14. *Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: Serum glutamic pyruvic transaminase in hepatic and cardiac disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1956, 91: 569.
15. *La Due, J. S.; Wroblewski, F. and Karmen, A.*: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science*, 1954, 120: 497.
16. *Agress, C. M. et, al.*: Serum transaminase levels in experimental myocardial infarction. *Circulation*, 1955, 11: 711.
17. *Nydick, I.; Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: Evidence of increased serum glutamic oxaloacetic transaminase activity following graded myocardial infarcts in dogs. *Circulation*, 1955, 12: 161.
18. *Biorck, K. and Hanson, A.*: Glutamic oxalacetic transaminase in the diagnosis of myocardial infarction. *Acta Med. Scandinava*, 1956, 155: 317.
19. *Berconsky, I.; Lippenhotz, A. y Nijensohn, C. M.*: Transaminasa en pacientes con enfermedad coronaria y otros procesos. *Rev. Arg. de Cardiología*, 1957, 24: 7.
20. *Glassner, H. F.; Agress, C. M.; Jacobs, H. I.; Lederer, M.; Clarck, W. C.; Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: Serum transaminase levels in experimental myocardial infarction. *Am. J. Physiol.*, 1954, 179: 639.
21. *Sampson, J. J.*: Serum transaminase and other enzymes in acute myocardial infarction. *Progr. Cardiovas. Dis.*, 1958 1: 187.
22. *Hill, B. R. and Levi, C.*: Elevation of a serum component in neoplastic diseases. *Cancer Resch.*, 1954, 14: 513.
23. *Wroblewski, F.*: Biochemical biopsy via body fluids. Sloan-Kettering Institute, New York, N.Y. Citado en Procedimiento de Dehidrogenasa Láctica, DADE Reagents, Inc.
24. *Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: Serum glutamic pyruvic transaminase (SGP-T) in hepatic disease. *Ann. Int. Med.*, 1956, 45: 801-811.
25. *Walsh, J. R.; Humoller, F. L. and Gillick, F. G.*: Serum transaminase in pulmonary disease and multiple infarctions. *Ann. Int. Med.*, 1957, 46: 1105.
26. *Nydick, I.; Tang, J.; Stollerman, G. H.; Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: A study of changes in serum concentrations of the enzyme, glutamic-oxalacetic transaminase in rheumatic fever. *Circulation*, 1955, 12: 754.
27. *Agress, C. M.; Glassner, H. F. and Jacobs, J. I.*: Serum transaminase levels in experimental pulmonary infarction. *Circulation*, 1956, 4: 220.
28. *Nudick, I.; Ruegsegger, P.; Wroblewski, F. and La Due, J. S.*: Variations in serum glutamic-oxaloacetic transaminase activity in experimental and clinical coronary insufficiency, pericarditis, and pulmonary infarction. *Circulation*, 1957, 15: 324.
29. *Kalmansohn, R. B. and Kalmansohn, R. W.*: An evaluation of the serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in pericarditis. *Am. Heart J.*, 1958, 55: 739.
30. *Amador, E.; Wacker, W. E. C. y Snodgrass, P. J.*: Diagnóstico de la embolia pulmonar mediante una triada de laboratorio: actividad elevada de dehidrogenasa láctica (DHL), actividad normal de transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) y concentración elevada de bilirrubina en el suero. Boston. E.U.A. Resúmenes del IV Congreso Mundial de Cardiología, 7-13 de octubre de 1962, México, pág. 7.
31. *Cabaud, P. G. and Wroblewski, F.*: Colorimetric Measurement of lactic dehydrogenase activity of body fluids. *Am. J. Clin. Path.*, 1958, 30: 234.
32. *Reitman, S. and Frankel, S.*: *Am. J. Clin. Path.*, 1953, 28: 56-63.
33. *Wroblewski, F.*: Serum enzyme and isoenzyme alterations in myocardial infarction. *Progr. Cardiovas. Diseases*, 1963, 6: 63.
34. *Plagemann, P. G. W.; Gregory, K. F. and Wroblewski, F.*: The electrophoretically distinct forms of mammalian lactic dehydrogenase. *J. Biol. Chem.*, 1960, 235: 2293.
35. *Wroblewski, F.; Ross, C. and Gregory, K. F.*: Isoenzymes and myocardial infarction. *New Eng. J. Med.*, 1960, 263: 531.
36. *Wroblewski, F. and Gregory, K. F.*: Lactic dehydrogenase isoenzymes and their distributions in normal tissue and plasma

- and disease states. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1961, 94: 912.
37. *Vesell, E. S.*: Significance of the heterogeneity of lactic dehydrogenase activity in human tissues. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1961, 94: 877.
38. *Kaplan, N. O. and Ciotti, M. M.*: Evolution and differentiation of dehydrogenase. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1961, 94: 701.
39. *Wieme, R. J. and Maercke, Y van*: The fifth (electrophoretically) slowest) lactic dehydrogenase as an index of liver injury. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1961, 94: 898.
40. *Hartog, H. A.; Helm, H. J. V. d.; Klein, F.; Koci, M. W. v.d. y Zondag, H. A.*: Isoenzima dehidrogenasa láctica en el infarto de miocardio. Holanda, Resúmenes del IV Congreso Mundial de Cardiología. 7-13 de octubre de 1962, México, pág. 179.