

# La Crónica Médica

APARTADO 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

**CARLOS A. BAMBAREN**  
Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO  
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN  
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER  
LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO  
GUILLERMO KUON CABELLO



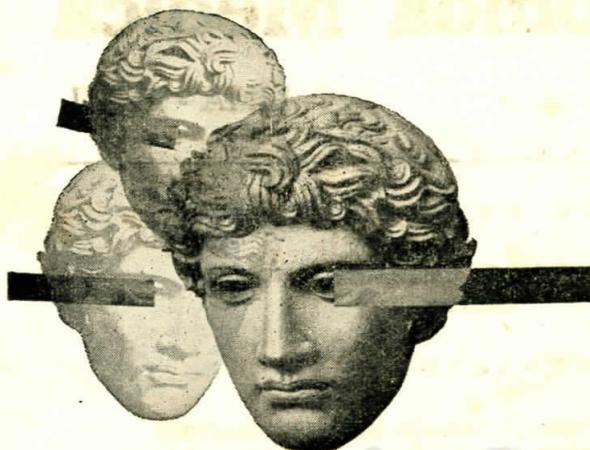
Año 68.—Núm. 1060

Octubre 1951

## SUMARIO

### NUMERO MONOGRAFICO

- Significación clínica de las hiperglobulinemias por el  
Dr. Mario Spinetti-Berti.
- Procedimientos para la investigación de las hiper-  
globulinemias, pág. . . . . 154
- Interpretación de las pruebas combinadas de Cad-  
mio y Weltmann, pág. . . . . 155
- Principales formas clínicas de las hiperglobuline-  
mias, pág. . . . . 156
- Estudio particular de las características de las hi-  
perglobulinemias en los plasmocitomas, pág. . . . 158
- Conclusiones, pág. . . . . 166
- Prensa médica.— Método para la estimación rápida  
de salicatos en suero o plasma por M. J. Smith y  
J. Talbot, pág. . . . . 168



Una  
salvación  
para  
millones...

*Las formas oftálmicas*

*del clorhidrato de*

**aureomicina**

*Lederle*

*cristalina*

**E**N PROLIJOS estudios clínicos ha quedado establecida sin lugar a dudas la importancia de la aureomicina para el tratamiento de numerosas infecciones de la vista; y el oftalmólogo se está valiendo de este potente antibiótico para combatir dolencias tales como la blefaritis, conjuntivitis, episcleritis, infección periorbital, queratitis dendrítica, úlcera de Mooren y uveítis.

Es, empero, aun más importante el papel que desempeña la aureomicina contra el tracoma, que, amén de que pesa como pesada carga económica sobre grandes segmentos de la población del globo, a menudo provoca ceguera. Con los recursos clásicos anteriores, la cura del tracoma resultaba incierta y era menester continuar el tratamiento de uno a seis años, o más. La aureomicina, en cambio, produce nota-

ble mejoría clínica y gran alivio sintomático, por grave que sea el caso, lo que ha llevado a una eminente autoridad médica a declarar que todos los demás tratamientos anteriores resultan insignificantes comparados con el aureomicínico.

La gran utilidad de la aureomicina está redundando en su mayor demanda por parte de los oftalmólogos, según les ha sido dado comprobar a los farmacéuticos de todo el mundo.

*Para la práctica oftálmica la aureomicina viene en las siguientes formas:*

**Solución oftálmica:** 1 frasco (25mg de aureomicina) con gotero. La solución se forma diluyendo el contenido del frasco en 5cm<sup>3</sup> de agua destilada.

**Ungüento oftálmico:** tubos de 3,5g (1mg de aureomicina por gramo)

**Cápsulas:** de 50, 100 y 250mg



... un timbre de honor

**LEDERLE LABORATORIES DIVISION**

Cyanamid INTER-AMERICAN Corporation

40 West 49th Street, New York 20, N. Y.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú. Decana de América

## Significación clínica de las hiperglobulinemias

Por el Dr. MARIO SPINETTI-BERTI

Director del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Los Andes (Mérida, Venezuela). Jefe del Servicio de laboratorio del Hospital "Los Andes".

Durante los últimos años el interés por el estudio de las proteínas plasmáticas ha ocupado la atención de una pléyade de investigadores y las adquisiciones de la bioquímica, se han transferido a la práctica, logrando con ello la clínica una utilización máxima de los datos aportados por el Laboratorio.

En diversos estados fisiopatológicos se presentan modificaciones cuantitativas y quizás cualitativas más o menos acentuadas que repercuten sobre las diversas fracciones proteicas del plasma. A diferencia de la cantidad total de las proteínas, que puede estar aumentada, disminuída o dentro de los límites normales, las modificaciones que recaen sobre las diversas fracciones proteicas se traducen, casi siempre, por aumento de las seroglobulinas y disminución de las seroalbúminas.

Según Kagán nunca se ha descrito en los adultos una auténtica y permanente hiperproteinemia con aumento de la fracción seroalbúmina.

Este diverso comportamiento de las fracciones proteicas del plasma, sería debido a la existencia de un mecanismo inverso y unilateral de regulación del equilibrio albúmina globulina. Según Wunderly y Wuhrmann se admite que las albúminas se adaptan a las variaciones de las globulinas. Así, al aumentar las globulinas, el organismo reacciona con una disminución de la concentración albuminoiden no por disminución en la producción, sino probablemente debido a la acumulación de las albúminas en órganos de depósito, como el hígado o el bazo.

Es por ello que el estudio de las hiperglobulinemias permite tener una idea clara de todas las condiciones en que se presente una alteración de las proteínas plasmáticas y afrontar los problemas más importantes de la bioquímica de las proteínas.

Las hiperglobulinemias pueden presentarse sea con valores normales de las proteínas totales o también con hipo y con

hiperproteinemia. Sin embargo, hay un hecho significativo y que debe tenerse presente y es que aún en casos de extrema hiperproteinemia, como en ciertos plasmocitomas, el aumento corre siempre a cargo de la fracción globulínica y nunca de la fracción albumínica.

También debe tenerse en cuenta, en el estudio de las hiperglobulinemias, que pueden estar aumentadas una o varias fracciones globulínicas. Tal distinción tiene un significado de orden metodológico y clínico y determinadas modificaciones de una u otra fracción, pueden corresponder a diversos síndromes y cuadros clínicos.

**Procedimientos para la investigación de las hiperglobulinemias.**— Para la investigación de las hiperglobulinemias puede recurrirse a diversos métodos: refractometría, viscosimetría, kjeldahlometría, electroforesis y a diversas reacciones de labilidad del suero.

Los procedimientos refractométricos y viscosimétricos en este caso no deben usarse, porque solamente dan ideas de las globulinas totales.

La determinación kjeldahlométrica, que permite obtener información sobre los valores de las diversas fracciones globulínicas, tiene el inconveniente de ser bastante complicado en su ejecución, lo que hace imposible su empleo en todos los laboratorios.

El método ideal sería el electroforético, pero tiene dos inconvenientes: por una parte, que los aparatos son de costo grande y, por otra, que son de empleo delicado, razón por la cual para su uso correcto se requiere disponer de personal especializado.

Es por las razones anteriores que diversos autores se han dado a la tarea de buscar diversas pruebas que puedan ser ejecutadas con relativa facilidad y al mismo tiempo que suministren datos susceptibles de interpretaciones comprobadas.

De las diversas pruebas de labilidad coloidal que dan idea de un aumento de las globulinas, insistiré únicamente sobre dos, la banda de coagulación de Weltman y la reacción de Wunderly y Wuhrmann, o del sulfato de cadmio.

Dejaré a un lado las otras pruebas que pueden indicar alteraciones de las fracciones proteicas del plasma y que indicadas por orden cronológico, son las siguientes:

- Gel del Formol (Gaté y Papacostas, 1920);
- Reacción de Takata-Ara (Takata y Ara, 1926; Jezler, 1930);
- Cefalina-colesterol (Hanger, 1939);
- Oro coloidal (Gray, 1940; McLagan, 1944, 1946);
- Enturbiamiento del timol (McLagan, 1944);
- Floculación del timol (Neefe, 1946; McLagan, 1947);
- Rojo "sharlach" (Maizels, 1946);
- Sulfato de zinc (Kunkel, 1947).

La banda de coagulación de Weltman (1930) se basa en la propiedad del suero diluído al 1:50 de recuperar su capacidad de coagularse por el calor, agregando pequeñas cantidades del electrolito cloruro de calcio.

Para determinar esta capacidad o su alteración por la acción de ciertos procesos patológicos, se dispone una serie de diluciones de cloruro de calcio a las que se agrega 0,1 c. c. del suero en examen. Luego se enfrían las probetas en agua corriente. Se determina luego hasta qué tubo de ensayo es bien visible la coagulación de las proteínas.

Normalmente se aprecia coagulación hasta los tubos No. 6 o 7. Si el suero se coagula en menos de 6 tubos se considera la banda de coagulación acortada y en caso contrario, alargada.

La prueba de Weltmann con cloruro de calcio está en realidad constituida por dos pruebas separadas, pues, de acuerdo con Olhagen (1947) su alargamiento corresponde a un aumento de las gamma-globulinas, mientras que su acortamiento a una acumulación de las globulinas alfa y beta.

La reacción del enturbiamiento del cadmio de Wunderly y Wuhrmann (1945) se va difundiendo cada día más debido a su extrema simplicidad y a su rapidez de ejecución y facilidad en la lectura.

Para la reacción no se requiere sino un sólo y simple reactivo: solución de sulfato de cadmio al 0,4 por ciento. La solución se conserva indefinidamente.

Para contribuir a su difusión creo oportuno no omitir aquí la técnica: se coloca en un tubo de hemólisis 0,4 c. c. de suero puro, sin diluir, agregándole luego 0,2 c. c. de sulfato de cadmio al 0,4%. Se agita ligeramente y se observa el resultado a los 5 minutos. Si la reacción es negativa el líquido permanece limpio, y si se enturbia, es positiva. Según la intensidad del precipitado, los resultados se expresan con 1 a 3 cruces.

Otra de las ventajas de esta reacción consiste en que el suero no se diluye sino en una mínima proporción por el reactivo mismo. Esto constituye una ventaja sobre otras reacciones de floculación, ya que el suero conserva las condiciones que presenta in vivo.

**Interpretación de las pruebas combinadas de Cadmio y Weltman.**— Ch. Wunderly, F. Wuhrmann y P. de Nicola en un reciente trabajo han tratado de establecer la comparación que existe entre el trazado electroforético y positividad o negatividad de las reacciones del sulfato de cadmio y de la banda de coagulación.

Del estudio comparativo sobre el particular, se ha llegado a establecer la siguiente constelación de reacciones:

- I Combinación: Weltmann acortada con reacción de Cd. positiva = aumento de las alfa-globulinas.
- II Combinación: Weltmann acortada con reacción de Cd. negativa = aumento de la beta-1-globulina.

- III Combinación: Weltmann normal con reacción de Cd. positiva = aumento de la beta<sup>2</sup>-globulina, o también de la alfa más gamma-globulinas.
- IV Combinación: Weltmann normal con reacción de Cd. negativa = cuadro proteico normal o también aumento de la beta<sup>1</sup> más gamma-globulinas.
- V Combinación: Weltmann alargada con reacción de Cd. positiva = aumento de las gamma-globulinas.
- VI Combinación: Weltmann alargada con reacción de Cd. negativa = particulares alteraciones del equilibrio proteico, de rara observación, generalmente ligadas a un aumento de las gamma-globulinas.

**Principales formas clínicas de las Hiperglobulinemias.—**

Pasaré revista a los diversos cuadros morbosos en los cuales hay aumento de las globulinas, teniendo en cuenta que en algunos de ellos se encuentran aumentadas no sólo una, sino varias fracciones globulínicas.

Analizaremos los siguientes cuadros:

- a.— Hiperglobulinemia de los plasmocitomas;
- b.— Hiperglobulinemia de los tumores;
- c.— Hiperglobulinemia de las hepatopatías;
- d.— Hiperglobulinemia del síndrome nefrótico;
- e.— Hiperglobulinemia de las infecciones;
- f.— Hiperglobulinemia de las hemopatías.

**a.— Hiperglobulinemia de los plasmocitomas.—** El plasmocitoma representa el prototipo de las modificaciones proteicas que se observan predominantemente en las fracciones globulínicas.

El substrato anatomopatológico de esta enfermedad, está constituido por la proliferación en gran intensidad, así como por la difusión de las células plasmáticas, lo que justifica el nombre de plasmocitoma propuesto por Opitz. Puede, pues, considerarse el plasmocitoma como un tumor especialmente maligno, de células plasmáticas, cuya matriz se halla en la médula ósea.

Únicamente me ocuparé de las modificaciones proteicas que dan verdadero colorido a este cuadro clínico.

La hiperproteinemia, que es una de sus características, fué ya señalada por Perlzweig, Delrue y Geschikter.

Posteriormente Snapper, Kerwitz y Keilhack, no solamente confirmaron la hiperproteinemia, sino que ésta parece depender, en primer lugar, de la fracción euglobulínica, demostrando Keilhack que las mismas alteraciones proteicas observadas en la sangre periférica, se pueden comprobar en la médula ósea.

Wunderly y Wuhrmann con el empleo de la electroforesis han hecho diversas clasificaciones, siendo la última (a fines de 1949) la siguiente:

- Plasmocitoma alfa;
- Plasmocitoma beta 1;
- Plasmocitoma beta 2;
- Plasmocitoma gamma.

**Plasmocitoma alfa.**— Esta forma está caracterizada por aumento discreto de la subfracción globulínica alfa, acompañada a veces de un moderado aumento de las beta-globulinas.

Se observa aumento muy acentuado de la velocidad de sedimentación, acortamiento, (desviación hacia la izquierda) de la Weltmann y una cadmio-reacción fuertemente positiva; el suero se enturbia bruscamente en el momento mismo en que se agrega una gota del reactivo.

**Plasmocitoma beta 1.**— Está caracterizado por aumento, generalmente muy marcado de la subfracción globulínica beta 1 y de una ligera reducción de las otras subfracciones y de la seroalbúmina.

La característica típica de esta forma es la Weltmann muy acortada (gran desviación a la izquierda), así como la reacción con el sulfato de cadmio negativa, aun después de agregar muchas gotas del reactivo; es necesario agregar a veces hasta 15 y en 20 gotas del reactivo para poder ver ligero enturbiamiento. La velocidad de sedimentación se encuentra muy aumentada, particularmente en la primera hora.

A diferencia del síndrome nefrótico, en donde el aumento de las globulinas beta, portadoras de las lipoproteínas, es debido al aumento de los lípidos y de las grasas, en el plasmocitoma beta, tanto el colesterol como los ácidos grasos son normales, por lo cual se trata de aumento exclusivo de las globulinas.

**Plasmocitoma beta 2.**— Es un grupo intermediario entre los grupos beta 1 y gamma, caracterizado por reacción de Weltmann normal o poco alterada, muy ligeramente desviada hacia la izquierda; la reacción con el sulfato de cadmio es negativa, que se hace positiva después de agregarle 6 u 8 gotas del reactivo y velocidad de sedimentación fuertemente aumentada, sobre todo en la primera hora.

**Plasmocitoma gamma.**— Representa la forma más frecuente y típica del plasmocitoma. El cuadro está caracterizado por considerable y extremado aumento de las gamma-globulinas a expensas de las otras subfracciones y en particular de las seroalbúminas.

La banda de coagulación de Weltmann se encuentra extremadamente alargada (desviación hacia la derecha); la reacción del cadmio es fuerte o muy fuertemente positiva, pero se dan casos en que es positiva solamente después de agregar muchas gotas del reactivo, siendo ello debido a que las albúminas se en-



encuentran modificadas por la existencia de una acidosis o por otros trastornos graves del metabolismo. La velocidad de sedimentación se encuentra muy acelerada, en particular en la primera hora.

Desde el punto de vista clínico los plasmocitomas gamma representan el cuadro más completo de la enfermedad descrita por Kahler; el pronóstico *quoad vitam* permite muchas veces una marcha de varios años de la enfermedad, a diferencia de los plasmocitomas alfa en los cuales el curso es en general rápido y fatal.

### ESTUDIO PARTICULAR DE LAS CARACTERISTICAS DE LAS HIPERGLOBULINEMIAS EN LOS PLASMOCITOMAS

#### a.— Relaciones con los plasmazellen de la médula ósea.—

Por cuanto la clasificación que he analizado anteriormente, basada en las características electroforéticas es muy reciente, este aspecto de la patología no ha sido aún suficientemente estudiado, pero parece que existe una estrecha relación, desconocida hasta el presente, entre la naturaleza de las modificaciones físico-químicas de las proteínas séricas y la estructura citológica de los plasmocitomas.

En efecto, cuanto más inmaduros y atípicos son los plasmazellen de la médula, tanto mayor es la probabilidad que el plasmocitoma pertenezca al grupo de los plasmocitomas alfa; cuanto más maduros y típicos son los plasmazellen, tanto más frecuentemente se trata de un plasmocitoma gamma.

Los dos grupos beta ocupan una posición intermedia: se encuentra siempre un número bastante grande de célula jóvenes y atípicas.

Estas observaciones parecen confirmadas por Bayard de la "Mayo-Clinic", quién en 51 mielomas ha encontrado un curso más benigno y más largo en los casos en que los plasmazellen eran más maduros; en efecto, esto es lo que ocurre en los plasmocitomas que presentan tales características citológicas.

**b.— Características inmunológicas.**— El estudio de las características inmunológicas de las hiperglobulinemias de los plasmocitomas, tiene por objeto establecer si en tales procesos morbosos, las proteínas que se encuentran en la sangre tienen las mismas características que las que se encuentran normalmente en el plasma, o también si son semejantes a las que Opitz ha denominado paraproteínas, es decir, proteínas extrañas a la normal composición de la sangre.

Los primeros estudios sobre el particular se refieren únicamente a las proteínas que aparecen en la orina en casos de plasmocitoma, y en particular a la proteína de Bence-Jones. Más recientemente merecen recordarse los trabajos de Moore, Kabat y Gutman, que en varios casos de mieloma han podido

demostrar por vía inmunológica la presencia de proteínas de Bence-Jones incluso en la sangre.

Pero la mejor contribución sobre el particular se debe a Wuhrmann, Wunderly, Hassig y Hugentobler (1949), por medio de investigaciones de orden inmunológico.

Ha sido posible poner en evidencia en el suero de un caso de plasmocitoma del grupo beta, y en tres casos de plasmocitoma del grupo mixto beta 1 más beta 2 la presencia de paraproteínas con características diversas de las que presenta la proteína de Bence-Jones.

Sin entrar en detalles sobre el particular, podemos concluir admitiendo que en el suero de los casos estudiados se encuentran junto a las proteínas normales, también paraproteínas susceptibles de provocar la formación de anticuerpos, no neutralizables por las proteínas séricas normales.

**c.— Relaciones con la proteinuria.**— En la actualidad no puede considerarse la presencia de la proteína de Bence-Jones en la orina como típica de los mielomas por varias razones: en primer lugar, porque no en todos los casos de mieloma se encuentra en la orina esta proteína extraña; por ejemplo, Keilhack señala que solamente en el 19 por ciento de los casos por él estudiados se encuentra dicha proteína; Heilmeyer no la encontró en ninguno de sus siete casos; en el reciente tratado de Ferrata-Storti se habla de un porcentaje del 65-80%; en segundo lugar debe tenerse presente el hecho que la proteína de Bence-Jones puede existir en la orina de múltiples enfermedades (carcinoma metastásico de la médula ósea, sarcoma múltiple de la misma, osteomalacia senil, enfermedad fibroquística, tumores del maxilar, leucemias linfática y mielógena, policitemia y fracturas conminutas).

Recientemente se ha tratado de averiguar la naturaleza del cuerpo de Bence-Jones y se tiene el convencimiento que se trata no de la común albúmina del suero, sino de algo más complejo (Wuhrmann y Wunderly, 1949).

El estudio paralelo de la orina y del suero correspondiente a un cierto número de plasmocitomas, ha permitido esclarecer el problema y establecer las relaciones precisas entre las características de las proteínas contenidas en la orina y las contenidas en el suero (Wuhrmann y Wunderly, 1949; Dirr y Gotz-Schriever, 1949). Así se ha podido ver, que en varias formas de mielomas, las proteínas contenidas en la orina (uroproteínas) pertenecen, desde el punto de vista electroforético, a las globulinas, y, respecto a las proteínas del suero, son mucho más unitarias, resultando casi siempre formadas por una sola subfracción globulínica. Esta homogeneidad es, sin embargo, diferente según los casos.

Una analogía entre las uroproteínas y las proteínas del suero no es siempre demostrable; en ciertos casos la uroproteína está constituida prevalentemente por proteína de Bence-Jo-

nes. Se puede observar, entonces, un hecho significativo, o sea, que mientras el peso molecular (37,000), la curva de solubilidad, la absorción con los rayos ultravioletados, hablan en favor de tipo albumínico de esta proteína atípica, por otra parte, ella emigra en el campo electroforético junto a las gamma-globulinas y su punto isoeléctrico es muy vecino también al de las gamma-globulinas (Mainzer).

Por el contrario, en otros casos, la uroproteína encontrada con el examen electroforético no corresponde al cuerpo de Bence-Jones de la orina; este hecho es muy importante porque enseña que no es suficiente la prueba de Bence-Jones para revelar la presencia de una proteína atípica en la orina. Por esta razón es probable que se encuentre proteinuria en un mayor número de casos que el denunciado por la positividad de la reacción de Bence-Jones.

Se admite que la proteinuria de los mielomas determina a la larga una insuficiencia renal, que sería la consecuencia y no la causa de la proteinuria.

**b.— Hiperglobulinemia de los tumores.**— En los procesos tumorales malignos se encuentra disminución de las proteínas totales, con marcada disminución de la fracción albúmina, y, por consiguiente, aumento relativo de las globulinas.

La hiperglobulinemia puede deberse a cualquiera de las subfracciones alfa, beta o gamma; pero, generalmente, no está aumentada una sola fracción, sino más de una.

En los carcinomas es frecuente encontrar inicialmente un ligero aumento de las alfa y beta-globulinas. En estadios más avanzados es posible encontrar un más marcado aumento de las beta-globulinas (portadoras de las lipoproteínas), cuando se encuentra interesado el hígado directamente o a consecuencia de metástasis; la presencia de necrosis determina, por el contrario, un evidente aumento de la alfa-globulina.

El comportamiento de las reacciones de labilidad, en particular de la Weltmann y del cadmio, sigue las variaciones del cuadro proteico. Así, a un aumento de la alfa-globulina corresponde un acortamiento de la Weltmann, con positividad de la reacción del sulfato de cadmio, mientras que un aumento de las beta-globulinas vá acompañado de la negatividad de la cadmioreacción, también con acortamiento de la Weltmann.

Esser y Schmengler han demostrado formas intermedias, debido a la interferencia de otros procesos patológicos.

En el sarcoma, en el linfoblastoma gigantofolicular (enfermedad de Symmers-Bril) y en otros procesos neoplásicos no es raro encontrar aumento de la gamma-globulina, con su característico cortejo de reacciones de labilidad.

Para terminar, con lo relativo a los tumores, merece recordarse que la disproteinemia de los tumores ha sido considerada por muchos autores como una consecuencia del proceso neo-

plástico, debido a alteraciones metabólicas inducidas por este último.

Debo llamar la atención sobre el hecho de que muchas veces la existencia de un tumor es revelada por el comportamiento de las reacciones de lábilidad y de las proteínas plasmáticas, que, valoradas en función de los datos clínicos, pueden orientar el diagnóstico hacia la forma neoplásica.

Insisto que las reacciones que se presentan no son específicas de los tumores, sino que constituyen una respuesta inespecífica, al igual a la que se encuentra en otros procesos morbosos. Al respecto dice Wuhrmann: "la creencia de elaborar una reacción específica de las proteínas plasmáticas para el diagnóstico de los tumores malignos, es por ahora poco fundamentada, ya que todas las investigaciones llevadas a cabo han desvanecido las esperanzas, al comprobar la inequívoca inespecificidad de las desviaciones globulínicas".

**c.— Hiperglobulinemia de las hepatopatías.**—Generalmente se trata de hiperglobulinemias-gamma, acompañadas de disminución de las proteínas totales, en particular de las seroalbúminas.

Entre las hepatopatías que mejor responden a este cuadro proteico, se encuentra la cirrosis hepática.

Gray y Guzmán Barrón (1943), utilizando la técnica electroforética, han encontrado como las más frecuentes alteraciones una disminución de la seroalbúmina y aumento de la gamma-globulina.

En la cirrosis hepática encontramos la siguiente constelación de reacciones:

- a) Reacción del sulfato de cadmio positiva y,
- b) Banda de coagulación de Weltmann desviada hacia la derecha, es decir, alargada.

Fuera de las cirrosis existen otras hepatopatías acompañadas de hiperglobulinemia; como la hepatitis catarral y la hepatitis epidémica.

En las hepatitis la positividad de las reacciones se debe a aumento de las gamma-globulinas. Sin embargo, debe tenerse presente que este típico cuadro puede faltar en determinados casos, aún siendo de carácter severo, pudiendo observarse con cierta frecuencia aumento de la beta y de la gamma globulina, lo que traería como consecuencia una negatividad de la cadmio-reacción y una normalización de la Weltmann.

En la atrofia amarilla aguda o subaguda del hígado se encuentra la Weltmann alargada, alcanzando los valores más extremos observados, acompañada de una cadmioreacción intensamente positiva (aumento de la gamma-globulina).

En la ictericia hemolítica se comprueba alargamiento de la Weltmann, con cadmioreacción positiva en la mayoría de los casos.

En el absceso hepático se encuentra Weltmann acortada, siendo la reacción del cadmio positiva (aumento de la alfa-globulina).

**a.— Hiperglobulinemia del síndrome nefrótico.**— En el síndrome nefrótico la hiperglobulinemia no constituye la modificación más importante del cuadro proteico de este proceso morboso, sino que está representada por la disminución de la seroalbúmina que es muy marcada y ocupa un primer lugar, siendo la determinante de la hipoproteinemia característica.

Los rasgos fundamentales del cuadro proteico en el síndrome nefrótico, estudiados por electroforesis, son:

- a) Intensa disminución de la fracción seroalbúmina;
- b) Aumento de las globulinas, principalmente de la beta y también de la alfa, o sea de las proteínas lipoidóforas, consecuencia lógica del aumento de los lípidos del suero (colesterol, ácidos grasos y fosfolípidos);
- c) Fracción gamma-globulina generalmente muy disminuida, explicando este hecho la disminución de la resistencia del organismo hacia la infección, debido a la disminución de los anticuerpos;
- d) Fibrinógeno aumentado.

Estas alteraciones del cuadro proteico determinan:

- a) Acortamiento de la banda de coagulación de Weltmann y,
- b) Reacción del sulfato de cadmio intensamente positiva.

En el síndrome nefrótico el hecho fundamental que explica el comportamiento de las pruebas de labilidad coloidal del suero, es el aumento de la alfa-globulina, que trae como consecuencia una fuerte positividad de la cadmio-reacción y desviación hacia la izquierda de la Weltmann; sin embargo, pueden encontrarse casos en los que predominen la beta-globulinas (Cd. negativa y Weltmann normal) y aún forman intermedias.

En el síndrome nefrótico la albuminaria o mejor dicho proteinuria acentuada, con eliminación de 20-40 grs. diarios, constituye un síntoma fundamental.

Las investigaciones de Luetscher y de Wunderly y Wuhrmann han permitido esclarecer que en la orina de los nefróticos, se encuentra un porcentaje de albúmina mayor que en el suero, encontrándonos así frente a un enriquecimiento de albúmina, ocurrido durante el pasaje a través del filtro renal como consecuencia a un mecanismo de selección.

Es problema muy interesante de dilucidar, si las proteínas de la nefrosis son o no proteínas anormales, es decir, diferentes de las del plasma de los sujetos normales.

Según Bourdillon, en base a medidas de la presión osmótica, las partículas de albúmina son en el suero de los nefróticos de mayor tamaño molecular que las proteínas del suero normal.

Alving, Briggs y Mirsky estudiando el contenido en aminoácidos han encontrado que estas proteínas tienen una menor proporción en cistina y tirosina.

Lang y posteriormente Grabfield y Prescott estudiando el contenido en N y S han encontrado una mayor pobreza en azufre, que les hace pensar que en la nefrosis debe existir una alteración del metabolismo, en cuya virtud se forman menos proteínas de la fracción abundante en azufre.

Vivanco, con Palacios y Buylla, estudiando las proteínas en la nefrosis, en lo referente a su composición global en metionina y cistina han encontrado disminución.

Goetsch (1936-40) ha aportado datos inmunológicos en favor de la estructura atípica de la albúmina y de la gamma-globulina en el síndrome nefrótico.

Goetsch y Goetsch y Reeves sensibilizando animales con proteínas plasmáticas normales y de nefrótico e investigando después la aparición en su suero de precipitinas, encuentran que los sueros de animales sensibilizados con proteínas normales, no precipitan los sueros de nefróticos totalmente, lo cual sería un argumento en pro de la diversidad de ambos tipos de albúminas.

Al respecto dice Jiménez Díaz: "Sin embargo, estas diferencias no pueden considerarse como seguras, pues se sabe que la precipitación de las albúminas nunca permite obtenerlas puras, sino que a ellas se adhiere una cantidad variable de globulinas, y estas diferencias podrían ser motivadas por dicha mezcla. Se trata de un problema que yo creo que no puede considerarse aún zanjado y, aunque no hay seguridad, yo creo posible que las diferencias señaladas sean reales y que existan diferencias de estructura entre las albúminas normales y la de los nefróticos".

Sin embargo, quedaría en pie otro problema muy interesante, el de si las proteínas son anormales primariamente o lo son como reacción a las pérdidas.

Algunos autores admiten que en la nefrosis, por lo menos en algunas formas, las alteraciones renales son secundarias a la disproteinemia, tratándose, así de nefrosis por eliminación de proteínas patológicas (Poli).

El trastorno proteico dependería, en primera instancia, del hígado, afectándose secundariamente el riñón, en función de la estrecha correlación que existe entre ambos órganos, que ya Nonnebruch hizo resaltar al definir el llamado "síndrome hepatorenal". Habría, pues, una toxicosis hepatógena que sería la causante de la disproteinemia, afectándose secundariamente el riñón, punto de vista que ha confirmado Oettel en investigaciones animales.

**e.— Hiperglobulinemia de las infecciones.**— En los procesos infecciosos, en particular en aquellos de larga duración, se observa aumento de las globulinas en particular de la subfrac-

ción gamma, que determina así un aumento de las proteínas totales.

Se admite que tal aumento está ligado a la formación de anticuerpos por proceso de inmunidad activa (Berge y Bleyer, 1925; Scharer, 1941, etc.). En la actualidad hay la tendencia a considerar los anticuerpos como globulinas séricas, que han experimentado modificaciones específicas.

En los reumatismos, tanto en las formas agudas como en las crónicas, se observa banda de coagulación de Weltmann alargada, en algunos casos en que existe aumento de las globulinas alfa y beta; la reacción del Cadmio se muestra fuertemente positiva.

En el linfogranuloma inguinal (Nicolas-Favre) se encuentra una intensa disproteinemia con aumento de las proteínas totales a favor de las fracciones menos dispersas: se observa alargamiento de la Weltmann, con reacción del Cadmio fuertemente positiva.

También se encuentra hiperglobulinemia, en particular gamma-hiperglobulinemia, en la endocarditis lenta, en el tífus y parañifus, en la escarlatina, en la fiebre ondulante, etc.

Merece mención especial la tuberculosis pulmonar, que en relación a lo multiforme de su cuadro clínico, puede presentar modificaciones proteicas diversas. Las modificaciones más importantes y significativas están ligadas a las dos formas más comunes de evolución de la tuberculosis pulmonar, o sea, la forma exudativa y la forma productiva.

Téngase presente que "el cuadro humoral refleja sólo un cierto grado de la extensión local del proceso, pero siempre el grado de trastorno general del organismo". (F. Wuhrmann).

En la tuberculosis pulmonar de tipo evolutivo, exudativo, hay un aumento de la alfa-globulina con desviación a la izquierda de la Weltmann (acortamiento). El grado de acortamiento refleja la intensidad del proceso, utilizándose en la tuberculosis pulmonar como control del curso del mismo, y junto a la eritrosedimentación se obtiene una imagen del cuadro clínico, en general bastante fiel.

Esta hiperglobulinemia alfa puede permanecer aislada, como sucede en muchos casos de tuberculosis exudativo-escavativa, pero puede acompañarse también de aumento de la subfracción gamma o de la beta. En el primer caso, es decir, alfa más gamma, indica que el poder defensivo del organismo está todavía en condiciones de producir anticuerpos, representados por la hiperglobulinemia gamma, mientras que en el segundo caso (alfa más beta) con ausencia de hiperglobulinemia gamma, indica un cuadro grave, de marcha hiperaguda, generalmente letal.

Junto al tipo exudativo, se encuentran en la tuberculosis pulmonar modificaciones proteicas ligadas al tipo productivo,

con hiperglobulinemia gamma y eventual participación de otras subfracciones proteicas; en este caso, el cuadro proteico está determinado por el efecto prevalente de la gamma-globulinas aún pudiéndose obtener diversas constelaciones de reacciones, según las variadas combinaciones. Así, por ejemplo, junto a la positividad de la reacción del cadmio debida a una hiperglobulinemia gamma, se puede encontrar un alargamiento más o menos acentuado de la Weltmann, que puede incluso ser muda, según la mayor o menor coparticipación de la alfa globulina.

Por el contrario, la reacción del cadmio negativa, que puede encontrarse en ciertas formas especiales de hiperglobulinemia gamma, con Weltmann alargada, puede asociarse también a Weltmann normal o muda, como consecuencia de un contemporáneo aumento de la betaglobulina.

En la tuberculosis pulmonar la existencia de formas de transición y de combinación más complejas que las descritas es muy frecuente, debido al extremo polimorfismo de esta enfermedad y a su no rara asociación con otros procesos morbosos.

**f.— Hiperglobulinemias de las hemopatías.**— Fuera de las alteraciones proteicas estudiadas en la enfermedad de Kahler e plasmocitoma, las cuales adquieren su mayor relieve, hay otros procesos hemáticos en los cuales el cuadro proteico está también alterado.

En la anemia perniciosa (Biermer) se encuentra una banda de coagulación de Weltmann alargada con la reacción del cadmio positiva. La regresión al cuadro sanguíneo normocítico se acompaña generalmente de la normalización del cuadro humoral.

En las anemias hemolíticas puede observarse un ensanchamiento de la banda de Weltmann, siendo la reacción del cadmio en la mayoría de los casos intensamente positiva.

En las anemias ferropénicas las reacciones de Weltmann y cadmio carecen de interés, y sólo en determinadas circunstancias tienen un valor diagnóstico diferencial al señalar la enfermedad fundamental.

En todas las leucemias la reacción de Weltmann suele dar una onda dilatada, sobre todo en aquellas formas en las que se presume una simultánea participación hepática; en estos casos parece más sensible la reacción del cadmio que constituye, con su gradación de intensidades, un fino indicador de la mayor o menor participación hepática.

También se observa hiperglobulinemia gamma en las agranulocitosis y en la panmieloptosis.

En algunas diátesis hemorrágicas se ha encontrado hiperglobulinemia. Waldenstrom ha insistido sobre las relaciones entre púrpura e hiperglobulinemia gamma de variada etiología; en un caso de macro-globulinemia con gamma-globulinas aumentadas y anormales (peso molecular 1,000,000) existía una evidente diátesis hemorrágica.

Luscher y Labhart han llamado la atención sobre la posibilidad que estas proteínas anormales en cantidad y calidad, presenten ligadas propiedades anticoagulantes.

Sin embargo, no puede aceptarse que la púrpura sea consecutiva a tales anomalías de las globulinas, y más bien pudiera ocurrir que los dos fenómenos se encuentren condicionados por análogo causalismo: el aumento de la permeabilidad vascular.

### CONCLUSIONES

- 1.— La investigación de la hiperglobulinemia por medio de las reacciones al alcance de cualquier laboratorio (Banda de coagulación de Weltmann y sulfato de cadmio) deben figurar como un examen de rutina, ya que su evidencia puede orientar hacia determinados cuadros clínicos.
- 2.— La interpretación de la constelación de reacciones (combinaciones de la Weltmann y del cadmio) es muy demostrativa en la interpretación del aumento de una u otra subfracción globulínica.
- 3.— La hiperglobulinemia se presenta con gran frecuencia en numerosos procesos morbosos teniendo una significación muy diversa, según sea la subfracción globulínica, alfa, beta o gamma, aumentada.
- 4.— En los plasmocitomas la hiperglobulinemia (que puede servir para una clasificación) representa el elemento más evidente de la disproteinemia, estando caracterizada por la presencia de proteínas diferentes a las normalmente existentes en el plasma (para-proteínas).
- 5.— En otras alteraciones fisiopatológicas (hepatopatías, nefropatías, tumores, enfermedades infecciosas, hemopatías, etc.) la hiperglobulinemia no están marcada como en los plasmocitomas, pero puede presentar cuadros típicos, particularmente en la cirrosis hepática y en el síndrome nefrótico.

### BIBLIOGRAFIA

- Alving A. y Mirsky A. 1936.— *J. Clin. Investigation*, 15, 215.  
 Bayard E. D. 1948.— *Blood*, 3, 987.  
 Bayliss L. E., Kerridge P. M. T. y Russel D. S. 1933.— *J. Physiol*, 77, 386.  
 Bourdillon J. 1939.— *J. Exper. Med.*, 69, 819.  
 Cann J. R., Brown R. A. y Kirkwood J. G. 1946.— *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2687.

- Corona L. 1948.— Tratado de Química Normal y Patológica de La Sangre.  
De Nicola P. 1947.— Progreso médico, 3, 674.
- Ferrata A. y Storti E. 1946.— Le malattie del sangue, Ed. Vallardi, Milano.
- Gambigliani-Zoccoli A. 1950.— XXVII Congrès Français de Médecine.
- Goetsch E. y Reeves E. 1936.— J. Clin. Investigation, 15, 173.
- Goetsch E. y Lyttle J. 1940.— J. Clin. Investigation, 19, 9.
- Gutman A. B. 1948.— Advances in Protein Chemistry, 4, 198.
- Gutman A. B., Moore D. H.— Gutman E. B., McClellan V. y Kabat E. A. 1941.— J. Clin. Investigation, 20, 765.
- Gutman A. B., Tyson T. L. y Gutman B. E. 1936.— Arch. Internat. Med., 57, 379.
- Jiménez Díaz C. 1950.— Lecciones de Patología Médica.— Tomo VII.
- Jiménez Díaz C. 1948.— Lecciones de Patología Médica.— Tomo VI.
- Jager y al 1948.— J. Biol. Chem., 176, 1177.
- Kagan B. M. 1943.— Arch. Int. Med., 71, 157.
- Kerwik R. A. 1935.— Biochem. J., 34, 1248.
- Löffler W., Wuhrmann F., y Wunderly Ch. 1949.— XXVII Congress Français De Médecine.
- Longworth L. y MacInnes. 1940.— J. Exper. Med., 71, 77.
- Longworth L., Shedlowskw T. y MacInnes D. A. 1939.— J. Exper. Med., 70, 399.
- Luetscher J. 1939.— J. Am. Chem. Soc., 61, 2888.
- Moore D. H., Kabat E. A. y Gutman A. G. 1943.— J. Clin. Investigation, 22, 67.
- Perlzweig W. A., Delrue J. U. y Geschickter C. 1928.— J. A. M. A., 90, 755.
- Poli E. 1947.— Emoplasmopatie, Ed. Cappelli.
- Schonheimer R., Ratner S., Ritterberg y Heidelberger 1942.— J. Biol. Chem., 144, 541, 144, 545.
- Seegers W. H., Loomis E. C. y Vandebelt J. M. 1945.— Arch. Biochem., 6, 85.
- Snapper J. 1948.— J. A. M. A., 137, 513.
- Villar Caso J. 1950.— Las Proteínas del Plasma; Ed. Científico-Médica.— Barcelona.
- Vollier G., y Staub H. 1950.— XXVII Congrès Français de Médecine.
- Warter J., Mandel P., Metais P. y Toullier S. 1950.— XXVII Congrès Français de Médecine.
- Waldenstrom J. 1949.— Presse mé., 57, 213.
- Wiedemann E. 1948.— Rev. d'Hématol., 3, 251.
- Wunderly Ch., Karrer J., Hugentobler F. y Wuhrmann. 1951.— Rev. d'Hématol., 1, 3.
- Wuhrmann F. y Wunderly Ch. 1949.— Las Proteínas Sanguíneas en el Hombre., Ed. Científico-Médica.
- Wuhrmann F., Wunderly Ch. y De Nicola P. 1950.— Minerva med., 55, 862.

## Prensa médica

**Método para la estimación rápida de salicilatos en suero o plasma**, por Smith, M. J. H. y J. Talbot, J. M.— *Biochemical Journal*”, volumen 46, Nº 2, pág. 5.— London 1951.

Métodos fotométricos para la determinación de salicilemia, los hay que emplean el color dado con nitrato férrico (Brodie, Udenfriend y Coburn, 1944), con ácido nítrico e hidróxido de sodio (Volterra y Jacobs, 1947), con sulfato de cobre y nitrato de sodio (Mallick y Rehmann, 1945) y con una solución alcohólica del reactivo fenólico de Folin-Ciocalteu y con carbonato de sodio (Weichselbaum y Shapiro, 1945). Estos métodos son relativamente engorrosos y los tres primeros requieren 1 ml o más de plasma, cantidad que no siempre es posible obtener, especialmente cuando se trata de niños.

El procedimiento que se describe requiere solamente 0,2 ml de plasma o suero y puede ser realizado en 15 minutos. Está basado en la reacción de los salicilatos con una solución acuosa del reactivo fenólico de Folin-Ciocalteu. Un color azul, teniendo una absorción máxima a 6700 Å, se desarrolla con el agregado de hidróxido de sodio. La densidad de absorción de la solución coloreada es directamente proporcional a la concentración de salicilatos sobre 75 mg|100 ml y el método da un 97 por ciento en plasma o suero. Una curva de calibración puede ser construida de diluciones de salicilatos en agua destilada.

Setenta sueros de pacientes que no recibían terapéutica salicilada mostraron un rango de cifras en blanco de 4,5 a 9,5 mg|100 ml, siendo la media aritmética de 7,5 mg|100 ml. Sustancias que reaccionan con el reactivo, son tirosina, triptofano y ácido úrico. Se encontró que 2 mg de ácido úrico equivalen en la producción colorimétrica de 1 mg de ión salicilato.

El método es el siguiente: 0,2 ml de suero o plasma se agrega a 5,8 ml de agua destilada. Se agregan 3 ml de reactivo de Folin-Ciocalteu (diluído 1 a 3 con agua destilada) y la mezcla centrifugada por 5 minutos. Cuatro mililitros del líquido que sobrenada se separan y se agregan 2 ml de 1,5 N hidróxido de sodio. La solución se deja reposar por tres minutos y la densidad de absorción es medida contra agua destilada, usando una célula de 1 cm y un filtro rojo de spectrum Ilford número 608.