

Las proteínas en las enfermedades del hígado *

B. MENDIOROZ, E. CASTRO, J. SOMMARUGA,
M. E. G. CAMIOU y G. CHIESA

El hígado tiene un papel importante en la síntesis y equilibrio de las proteínas séricas.^{1 a 7} Se ha comprobado que los procesos que afectan la funcionalidad de la célula hepática y del sistema mesenquimatoso producen un descenso de las albúminas y un aumento de las globulinas determinando modificaciones en la labilidad del suero.^{7 a 15}

Con la finalidad de precisar mejor estos cambios en los distintos tipos de afecciones hepáticas, hemos estudiado la proteinemia total, las albúminas, las globulinas totales y 9 subfracciones globulínicas por precipitación fraccionada con sales neutras.¹⁵

Siguiendo las directivas del profesor Varela Fuentes en su concepto de interpretar al hígado según sus distintos sectores histológicos, hemos hecho tres grupos de sueros:¹⁷

- a) Ictericias hepatocíticas. Lesión difusa y primitiva de la célula hepática.
- b) Ictericias mecánicas. Trastornos de la canalización biliar.
- c) Cirrosis.

En 113 sueros se hizo solamente la separación entre albúminas y globulinas totales con sulfato de sodio al 24.2.

En otros 42 sueros se hicieron además las 9 fracciones globulínicas según Roche y Derrien¹⁶ con dos concentraciones adicionales en la zona de las alfa globulinas.

MÉTODO.— Se usó el procedimiento descrito en una comunicación anterior con reacción del biuret y lectura en el fotocolorímetro Evelyn en 540 m μ .

RESULTADOS.— En el cuadro I se muestran los promedios de albúminas, globulinas y proteínas totales halladas en los 113 sueros ictericos mencionados.

* Centro de Hepatología del Ministerio de Salud Pública. Instituto de Patología de la Facultad de Medicina. Presentado en la sesión del 11 de diciembre de 1952.

Nota: Concentración final de la sal después de la dilución del suero: 1/30.

Cuadro I

PROMEDIOS DE VALORES DE ALBÚMINAS Y GLOBULINAS TOTALES
EN EL PRIMER GRUPO DE SUEROS

Diagnóstico	Nº de deter- minaciones	Albúminas gr. %	Globulinas gr. %
Ictericias hepatocíticas en período agudo ..	34	3.4	3.3
% de normal		74	142
Ictericias hepatocíticas leves	21	4.3	3
% de normal		94	120
Cirrosis	33	3	4.5
% de normal		65	195
Ictericias obstructivas	25	3.2	3.5
% de normal		70	152
Normal		4.6	2.3

En los cuadros II, III y IV se muestran los valores del subfraccionamiento de globulinas en otros 42 sueros ictericos: 18 casos de ictericia catarral; 10 de ictericia obstructiva y 14 de cirrosis respectivamente.

En el cuadro V se comparan con los normales los promedios de los valores de proteinemia, de albúminas y globulinas totales y fraccionadas. Los valores normales de subfracciones globulínicas fueron expuestos en una comunicación anterior.

PROTEINEMIA TOTAL.— El promedio normal es de 7.20 gr. %. Las ictericias hepatocíticas muestran una tendencia a la hiperproteinemia a expensas de las globulinas mientras que las ictericias obstructivas muestran un promedio algo descendido, manteniéndose sin embargo la proteína total de ambos tipos de ictericia dentro del margen de variaciones del valor normal.

En la cirrosis, en cambio, se ve una franca hiperproteinemia con un promedio de 7.6 gr. % en la primera serie de sueros y de 8.3 gr. % en la segunda.

LAS ALBÚMINAS.— Están descendidas en todos los casos. Tomando como 100 % el promedio de 4.6 gr. % obtenido con sulfato de sodio al

Cuadro II

SUEROS DE ICTERICIA CATARRAL

	Gramos % de Sulfato de Sodio														Albú- minas	Globu- linas	Prot. total
	10.6	13	14.25	15	17.25	19.25	21	22	22.5	24.2							
Caso 5	0	.32	.13	.18	.68	.15	.29	.20	.28	0	4	2.4	6.4				
Caso 7	0	.34	.61	1.38	0	.42	.31	.17	.07	.45	4.2	3.7	7.9				
Caso 9	0	.39	.37	.61	.90	.39	0	0	.26	.56	3.9	3.5	7.4				
Caso 11	0	1.94	.2	0	.5	.38	.55	0	.35	0	3.8	3.8	7.7				
Caso 13	0	.53	1.1	.24	.54	.3	.6	.04	0	.13	4.2	3.5	7.7				
Caso 15	0	.27	.87	.14	1.03	.18	.64	0	0	0	4.4	3.1	7.5				
Caso 31	0	0	1.33	.30	.91	0	.27	0	.74	.45	3.7	4	7.7				
Caso 49	0	.20	1.02	.38	.75	.28	.53	0	0	0	4.8	3.0	7.8				
Caso 73	0	.90	.39	.52	.43	.39	.76	.26	0	0	4.4	3.6	8.				
Caso 77	0	1.38	.16	.48	.29	.24	.39	.28	.24	0	2.5	3.5	6.				
Caso 89	0	.57	2.02	0	.63	.77	.31	.18	.07	.15	4.5	3.3	7.8				
Caso 91	0	.27	.20	.72	.92	.63	0	.26	.11	0	5.1	2.5	7.6				
Caso 92	0	.49	.61	.21	.89	.68	0	.30	.02	0	3.4	3.2	6.6				
Caso 93	0	.79	.56	0	1.11	.35	0	.09	0	.51	3.	3.5	6.5				
Caso 94	0	.49	1.58	.64	1.12	.51	0	0	.03	—	4.1	4.4	8.5				
Caso 123	0	.45	.18	.88	.77	.46	0	.25	0	.17	4.0	3.2	7.2				
Caso 65	0	.97	0	0	.3	.5	.6	0	0	.33	3.7	2.7	6.4				
Caso 125	0	.61	.76	.66	1.0	0	0	.15	0	0	3.1	3.4	6.6				
Promedio		.61	.61	.40	.73	.3	.29	.12	.12	.15	3.9	3.4	7.3				

Cuadro III

SUEROS DE ICTERICIAS OBSTRUCTIVAS

	Gramos % de Sulfato de Sodio											Albú- minas	Globu- linas	Prot. total
	10.6	13	14.25	15	17.25	19.25	21	22	22.5	24.2				
Caso 17	0	0	.25	.62	.76	.55	0	.21	.36	.07	4.1	2.8	6.9	
Caso 19	0	.6	.44	.24	.77	.53	.25	.72	0	.35	3.3	3.9	7.2	
Caso 21	0	0	.95	0	1.29	.29	.39	.42	0	.41	4.1	3.7	7.8	
Caso 23	0	.29	.34	.60	.62	.40	.15	.21	.24	.11	3.9	3.0	6.9	
Caso 25	0	.39	.30	.55	.15	1.89	0	.14	0	.02	3.4	3.5	6.9	
Caso 35	0	.22	0	1.41	.47	.35	.30	.65	0	.13	3.4	3.5	6.9	
Caso 37	0	.07	.38	.42	1.1	.6	.45	.35	0	.38	3.5	3.8	7.3	
Caso 39	0	.30	.72	.79	.29	.81	.09	0	0	.18	2.9	3.2	6.1	
Caso 41	0	.92	.90	0	.88	.43	.19	0	0	.21	2.4	3.5	5.9	
Caso 115	0	0	.07	.04	.48	.75	.05	.13	.57	0	5.1	2.7	7.8	
Promedio	0	.28	.43	.46	.68	.66	.25	.28	.12	.19	3.6	3.4	6.9	

Cuadro IV
SUEROS DE CIRROSIS

	Gramos % de Sulfato de Sodio														Albú- minas	Globu- linas	Prot. total
	10.6	13	14.25	15	17.25	19.25	21	22	22.5	24.2							
Caso 141	0	.90	1.41	.13	.44	.39	.15	.06	.43	.14	2.6	4.2	7.1				
Caso 143	0	.85	1.03	.88	0	.27	.27	0	0	.25	2.8	4.2	7.1				
Caso 12749	2.01	1.43	.79	.66	0	.78	0	—	—	2.7	5.5	8.2				
Caso 129	1.41	.30	1.20	.70	1.45	.88	0	.26	0	0	2.9	6.1	9.01				
Caso 47	0	.15	1.05	1.45	.35	.15	.10	.45	.02	0	3.3	4.5	7.8				
Caso 117	0	1.35	.78	.60	1.35	.48	0	.25	0	.10	2.5	5.0	7.5				
Caso 81	2.19	1.0	.80	.26	1.00	.11	.25	0	0	—	3.4	5.5	8.9				
Caso 83	2.28	1.76	.55	1.16	.38	.37	.34	.35	.45	—	2.4	7.7	10.1				
Caso 85	3.59	2.52	.91	.74	.34	.43	.14	.05	.13	0	2.4	8.8	11.2				
Caso 87	0.27	2.55	.91	.70	.48	.33	.16	0	0	.45	1.9	5.8	7.7				
Caso 43	0	1.1	.09	1.2	1.22	.51	0	.19	0	.15	2.2	4.4	6.6				
Caso 34-I	3.	.1	1.69	.03	1.18	.2	.55	.35	.02	.22	3.	4.3	7.3				
Caso 35-I4	1.9	1.1	.3	.9	.07	.3	.14	.2	.2	2.9	5.5	8.4				
Caso 39-I	2.	3.06	2.3	1.5	.8	.4	.17	.12	.02	.06	1.5	8.6	10.1				
Promedio79	1.4	1.1	.74	.8	.31	.23	.15	.11	.10	2.6	5.7	8.3				

Cuadro V

COMPARACIÓN DE PROMEDIOS

		Gramos % de Sulfato de Sodio										Albú-	Globu-	Prot.
		10.6	13	14.25	15	17.25	19.25	21	22	22.5	24.2	minas	linas	total
Normales	0	.18	.51	.31	.54	.34	.33	.15	.15	.21	4.7	2.4	7.2
Ict. catarrales	0	.61	.61	.40	.73	.03	.29	.12	.12	.15	3.9	3.4	7.3
% del normal	..	340	120	130	135	135	.09	88	80	80	72	84	141	101
Ict. obstructivas	.	0	.28	.43	.46	.68	.66	.25	.28	.12	.19	3.6	3.4	6.9
% del normal	..	155	85	149	126	126	192	76	186	80	91	78	141	96
Cirrosiis79	1.4	1.1	.74	.8	.31	.23	.15	.11	.1	2.6	5.7	8.3
% del normal	..	780	215	238	148	148	91	70	100	74	48	56	237	115

24.2 %; en las ictericias hepatocíticas leves está descendida en un 3 % y en las graves, en un 26 %; en las obstructivas en un 30 % y en las cirrosis en un 35 %.

LAS GLOBULINAS.—Tomando como 100 % el promedio de 2.4 gr. % obtenido en sueros normales con este procedimiento se ve que están aumentadas siempre. En las ictericias hepatocíticas leves en un 20 %, en las graves en un 42 %, en las obstructivas en un 52 % y en las cirrosis en un 95 %.

Todos estos porcentajes se refieren a promedios obtenidos con los distintos grupos de sueros.

Examinando los promedios de las subfracciones globulínicas del cuadro V se ve en general que en las afecciones hepáticas están aumentadas las globulinas más lábiles de mayor peso molecular y menor solubilidad que precipitan por debajo de 17.25 gr. % de sulfato de sodio y que se correlacionan con las gamma globulinas. En cambio se notan descendidas las de molécula más pequeña y de comportamiento más parecido al de las albúminas que precipitan en la zona de 22, 22.5 y 24.2 gr. % de sulfato de sodio, correspondientes a las alfa globulinas.

Las beta globulinas que precipitan principalmente en la zona de 17.25 gr. % a 22, aparecen aumentadas en las ictericias obstructivas más que en las catarrales y no parecen aumentadas sino más bien disminuídas en las cirrosis. En esta última enfermedad aparece además en algunos casos un abundante precipitado en la concentración de 10.6 gr. % que no hemos encontrado en ninguna otra enfermedad, excepto en los mielomas.

El descenso de las alfa globulinas es más evidente en las cirrosis que en las otras enfermedades del hígado estudiadas.

COMENTARIO.— Los hechos señalados se refieren a cifras promedio. Considerando los casos individualmente, los resultados no son tan definidos en lo que se refiere a las ictericias obstructivas y hepatocíticas, pues en ellas importa mucho la etapa en que se encuentra la enfermedad. Como puede verse en el cuadro I, las modificaciones que ocurren en la insuficiencia hepatocítica al comienzo son más leves que en el período grave. Esto se percibe claramente cuando se sigue el curso de la enfermedad desde la etapa inicial, con determinaciones seriadas cada dos o tres días, conjuntamente con las demás pruebas de exploración funcional del hígado.

El aumento de las globulinas está en relación con la reacción de defensa del organismo. En las etapas finales de la atrofia amarilla aguda o sub-

aguda del hígado se aprecia un descenso notable de las globulinas, determinándose así una hipoproteinemia. Simultáneamente se observa una atenuación de la positividad de las reacciones del timol de Maclagan y del zinc de Kunkel. La de cefalina-colesterol conserva su máxima intensidad en este momento. Este descenso importante de las globulinas determina una elevación del cociente A/G simulando una mejoría de la fórmula proteica. Por este motivo y porque en otras enfermedades hemos observado ascensos y descensos de las globulinas con conservación relativa de las albúminas o un descenso de ambas fracciones con conservación del cociente, es que consideramos que éste no tiene valor y que ambas fracciones proteicas representan aspectos distintos del equilibrio proteico y que deben ser consideradas separadamente.

Nos sorprenden los resultados obtenidos en las ictericias obstructivas con un aumento de las globulinas, particularmente de las que precipitan entre 17.25 y 19.25 gr. % de sulfato de sodio, zona de las beta globulinas y un descenso de las albúminas más marcado que en las ictericias hepatocíticas, no obstante lo cual las pruebas de floculación revelan una menor labilidad del suero. Las beta globulinas y parte de las gamma son las fracciones que tienen más afinidad por los lípidos y es lógico que aumenten en una enfermedad que produce una hiperlipemia. Sin embargo, el timol, que precipita específicamente las lipoproteínas, no las pone en evidencia en la ictericia obstructiva.

Esta discrepancia entre las pruebas de floculación y las modificaciones de las fracciones proteicas en las obstrucciones, sirven de apoyo a las recientes conclusiones de Ducci¹³ y de Maclagan,¹⁴ quienes consideran que en el suero de las ictericias obstructivas hay sustancias que impiden la floculación de las gamma y de las beta globulinas por el zinc, y por el timol, y por la cefalina-colesterol, el oro coloidal y el rojo escarlata.

También merece considerarse el hecho demostrado con fracciones proteicas aisladas electroforéticamente de que las albúminas normales pueden impedir la floculación de las globulinas,¹² mientras que las albúminas provenientes de sueros de ictericias hepatocíticas no. Nuestros resultados podrían significar también diferencias cualitativas en las albúminas en ambos tipos de ictericias, ya que a igual concentración unas impiden y otras no la floculación de las globulinas.

RESUMEN.— Se estudian la proteinemia total, las albúminas, las globulinas totales y 9 subfracciones globulínicas obtenidas con sulfato de sodio al 24.2 gr. % y según las concentraciones críticas de Roche y Derrien, en ictericias hepatocíticas, obstructivas y en cirrosis, señalando en

todos los casos aumento de las gamma globulinas en orden creciente en las ictericias obstructivas, hepatocíticas y cirrosis y de las beta globulinas en las obstrucciones y un descenso de las alfa globulinas en todos los casos, principalmente en la cirrosis.

Se consideran estos hallazgos en relación con las pruebas de floculación del timol, del zinc y de cefalina-colesterol.

(Plasma proteins in liver diseases)

SUMMARY.—Total proteins, albumins, total globulins and nine globulinic subfractions in three groups of liver diseases are presented.

Roche and Derrien critical concentrations and 24.2 grs. % sodium sulphate are employed.

An increase in globulins, a decrease in albumins and some changes in alpha, beta and gamma globulins are described.

Some relationships in respect to timol, zinc and cephalin-cholesterol tests are considered.

BIBLIOGRAFIA

1. POST, J. y PATEK, A. J. Jr.—*Arch. Int. Med.*, 69, 67, 83; 1942.
2. KARSNER, H. T.—*Am. J. Clin. Path.*, 13, 569; 1943.
3. NEEFE, J. R.—*M. C. North America*, 1407; 1943.
4. BING, J.—*Acta med. Scandanov.*, 103, 565; 1940.
5. WISE, C. R. and GUTMAN, A. B.—*Am. J. Med. Sci.*, 194, 263; 1937.
6. MARTIN, N. H.—*Brit. J. Exptr. Path.*, 27, 363; 1947.
7. COHEN, P. P. y THOMPSON, F. L.—*J. Lab. Clin. Med.*, 32, 475; 1947.
8. HANGER, F. M.—*Trans. A. Am. Physicians*, 60, 82; 1947.
9. KABAT, E. A. y HANGER, F. M., MOORE, D. H. y LANDOW, W. H.—*J. Clin. Investigation*, 22, 563; 1943.
10. MOORE, D. B.; PIERSON, P. S.; HANGER, F. M. y MOORE, D. H.—*J. Clin. Investigation*, 24, 292; 1945.
11. RECANT, L.; CHARGAFF, E. y HANGER, F. M.—*Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 60, 245; 1945.
12. ARMAS CRUZ, R.; LOBO PARGA, G. y MADRID, M.—*J. Lab. Clin. Med.*, 39, 533; 1952.
13. DUCCI, H.—*Liver Disease. A Ciba Foundation Symposium*, pág. 57; 1951.
14. MACLAGAN, N. F.—*Liver Disease. A Ciba Foundation Symposium*, pág. 1; 1951.
15. GUTMAN, A. B.—*The Plasma Proteins in Disease. Recent Advances in Proteins*, IV, 189; 1948.
16. ROCHE, J.; DERRIEN, Y.—*Exp. Ann. Bioch. Med.*, 5ª Sé., 33; 1945.
17. VARELA FUENTES, B.—*Arch. Urug. Med., Cir. y Esp.*, 37, 245 y 467; 1950.