

# LA PROTEINEMIA EN LAS AFECIONES HEPATICAS

Por el Dr.

**MAURICIO MANGUEL**

Profesor libre de Clínica Médica

La intervención del hígado en el metabolismo de las proteínas ha alcanzado su mayor conocimiento en los últimos tiempos.

Distintos autores han puesto en evidencia la hipoproteinemia en casos de cirrosis hepática. Podemos citar entre los más modernos a Post y Patek.

En 1914 Le Damany escribía que los edemas en los hepáticos eran debidos a sustancias tóxicas existentes en la sangre y que además el metabolismo proteico estaba perturbado.

Más tarde otros autores, entre ellos, Dumas, Ledoux, etc., hablan de las alteraciones proteicas en los enfermos del hígado.

Abramí creyó que al alterarse la célula hepática disminuía la producción proteica y se producía hipoproteinemia que favorecía la aparición de la ascitis. Esta hipoproteinemia en enfermedades hepáticas fué confirmada por diversos autores, como Foley, Keeton y Darling quienes estimaron que este hallazgo es un índice de insuficiencia hepática y más tarde en 1939 por Butt Snell y Keys.

Conviene recordar previamente la etiopatogenia de las hepatitis y de la cirrosis hepática para así poder explicarse los mecanismos de la hipoproteinemia. Rössle y posteriormente Eppinger consideran la cirrosis como un proceso mixto y simultáneo, epitelial y mesenquimatoso.

Existe entonces 1º: la degeneración celular o hepatosis y

2º la alteración del tejido conjuntivo intersticial o mesénquima en el que se produce lo que han denominado “inflamación serosa”.

No debe tomarse esta denominación en el sentido común de inflamación. Se trataría de una alteración de la permeabilidad de los capilares sanguíneos hepáticos permitiendo así el pasaje anormal de las proteínas plasmáticas.

Vale decir se produciría un derrame seroso en el espacio intercelular y de donde resulta la denominación dada por Rössle.

Los agentes causales de esa capilaritis son toxinas. Experimentalmente Eppinger ha reproducido estas lesiones mediante el formiato de alilo por vía oral y con la histamina endovenosa.

La lesión de la célula hepática puede deberse al edema seroso o al tóxico causal de la capilaritis.

El exudado volcado en los espacios de Disse puede organizarse y originar esclerosis cicatricial.

Las consecuencias del derrame seroso repercuten sobre las proteínas del plasma produciendo disminución franca de las serinas que por su menor volumen con relación a las globulinas pasan con mayor facilidad a través del capilar alterado. Además generalmente se produce un aumento compensador de las globulinas y una inversión con franco descenso del cociente serina/globulina.

La inflamación serosa no se limita al hígado; se observa también en el bazo y otros órganos como estómago, intestino, riñones, etc.

En la patogenia de la ascitis, la hipertensión portal tiene una importancia parcial pues también los capilares de la vena porta se permeabilizan y se produce el pasaje plasmático a la cavidad peritoneal.

Los resultados de los estudios experimentales de Villaret y Eppinger han asestado un rudo golpe al valor de la hipertensión portal en la patogenia de las ascitis. La ligadura lenta de la porta no produce ascitis. Se necesitan otros factores que tienen más importancia que la hipertensión de la porta

y ésta sólo tiene el rol de “localizador de las extravasaciones” (Piaggio Blanco, Laso y García Capurro).

En el pasado se decía siempre que para proteger el hígado se necesitaban hidratos de carbono, confiando así en aumentar el depósito de glucógeno del hepatocito. Los estudios más recientes y hechos experimentales han demostrado el poder protector de las proteínas para la célula hepática.

Son indispensables para ese papel protector los aminoácidos que contienen azufre y en especial la metionina, la cistina y la betaína. Randin, Vars y Goldschmidt señalan la importancia de la xantina; Lusicky de la cisteína y Turner, Made, Rowe y Whipple de la cistina.

Himsworth y Glynn han logrado por medio de dietas en ratas producir fibrosis difusa de hígado, semejante a la cirrosis portal humana.

Esas dietas son pobres en proteínas y además ricas o con exceso de grasas o deficientes en el factor lipotrópico y producen también infiltración grasa del hígado.

En posteriores estudios de prevención de la necrosis hepática vieron que con caseína —cuya acción es atribuída a la metionina en ella contenida— podía impedirse la aparición de esos efectos patológicos en el hígado. Ahora bien, conviene estudiar el origen de las albúminas plasmáticas para completar el conocimiento de la proteinemia en los hepáticos.

Las proteínas del plasma se originan en los tejidos a expensas de las ingeridas pero sin que exista una relación directa entre unas y otras.

La lactalbúmina y las proteínas del queso son las que más influyen sobre las cifras proteicas del organismo. No se debe olvidar que las proteínas plasmáticas representan sólo una parte y muy pequeña de las proteínas totales del cuerpo humano; en la proporción de 1 a 30, quiere decir que cuando se pierde o gana un gramo de las primeras, el organismo pierde o gana 30 de las segundas (Elman).

Whipple demostró que las proteínas plasmáticas pueden pasar a los tejidos o viceversa sin nitrógeno.

Prácticamente la hipoproteinemia constituye un reflejo de

lo que pasa en las células de cualquier parte del organismo o revela una perturbación del metabolismo de las albúminas como acontece en las afecciones del hígado.

Por los estudios de Schmidt, Panum y los de Hammarsten con el sulfato de amonio y los de Fuld y Spiro, se diferenciaron las albúminas plasmáticas en serinas y globulinas y dentro de éstas la  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  globulinas.

Los estudios más modernos de Sörensen, Svedverg y otros parecen negar la posibilidad de hacer ese distinguo.

Es así como Clock sólo reconoce una albúmina llamada *orosina* y dentro de ella existirían complejos constituídos por las fracciones antes mencionadas.

La concentración proteica plasmática varía entre 5,6 y 8 % con variaciones de hasta un 10 %. La relación serina globulina normalmente es de 1,4 y de 2,1 de albúmina a 1,0 de globulina.

Según Reiss y Naegeli Viola la proteinemia es de 7,9 % siendo de 7,4 para Epstein.

Para los primeros hay 4,5 % de serinas y 3,1 % de globulinas y para el segundo, 4,6 % de serinas y 2,7 % de globulinas.

Considerando el volumen total de sangre del organismo, tenemos un total de 350 grs de globulinas plasmáticas.

Leiter ha probado experimentalmente que en perros, la supresión de las proteínas plasmáticas es compensada rápidamente. Mediante las experiencias de plasmaferesis, vale decir sacar la sangre a un animal reinyectándole los elementos figurados y el líquido sin las proteínas, puede establecerse el mecanismo y la velocidad de la reparación de las albúminas.

Se calcula que el organismo humano puede producir 25 grs por día. La reparación se logra más rápidamente para las globulinas.

El mecanismo de reparación luego de la plasmaferesis permanece desconocido y el sitio de formación es discutido. Probablemente no es único.

Se atribuye al intestino y al hígado como lugares de formación.

Los estudios de Magnus Levy en casos de mieloma, han

contribuido a considerar la médula ósea como fuente productora de proteínas.

Loeper basado en el hallazgo de mayor cantidad de proteínas en la sangre venosa que en la arterial de la tiroides atribuyó a este órgano un rol importante en la producción proteica. Dice Giménez Díaz, que probablemente este último órgano tiene más capacidad reguladora que formadora y que las proteínas plasmáticas se producen donde se engendran los elementos figurados de la sangre, vale decir en el sistema hematopoyético.

Para Whipple el hígado es el productor casi exclusivo de las proteínas plasmáticas.

Las proteínas ingeridas sirven para formar las tisurales pero en el hígado además se originarían las plasmáticas Pflüger y Seitz y posteriormente Addie y colaboradores y Luck han demostrado que el hígado constituye un órgano de almacenaje, aumentando o disminuyendo según el contenido proteico de la dieta alimentaria. Si se produce una disminución de las albúminas plasmáticas, el hígado permitiría el pasaje de parte de su contenido en esos elementos a la sangre.

De acuerdo con las necesidades se producen las proteínas siendo habitualmente de 30 grs por día. Puede elevarse esta cifra si es necesario, como en los casos de cirrosis hepática con grandes ascitis.

El nivel proteico en la sangre puede sufrir oscilaciones en padecimientos del hipotálamo que oficiaría de comando superior.

Elman y Heifitz han visto que el contenido proteico del hígado de perros sometidos a una dieta pobre en proteínas, disminuye. Posteriormente Elman y otros como Smith y Sachar han estudiado la histología hepática con distintas dietas. Recordemos los estudios antes citados de Himsworth y Glynn.

Giménez Díaz, Castro Mendoza y Villasante practicando la desnutrición proteica experimental, han comprobado que el hígado es uno de los reservorios de las proteínas y que al movilizarse éstas por las necesidades, se reduce el volumen de los órganos de reserva proteica pero conservando siempre la misma

concentración y demostrando con ello que esos elementos son intracelulares.

Giménez Díaz, Morán y Castro demostraron en hepatitis clorofórmica experimental y Wallich en cirrosis hepática, la existencia de hipoproteinemia con alteración del índice serina-globulina.

El rol de las proteínas plasmáticas, ya conocido ampliamente no es único. Intervienen en el equilibrio ácido básico actuando como ácidos pues su punto isoeléctrico es más o menos de un ph igual a 4,5, siendo el del plasma 7,3. Además, como lo demostró Starling, intervienen en el metabolismo acuoso por su presión coloido-osmótica.

La presión de una solución de albúmina al 1 % corresponde a una presión de 7,54 cms de agua y una de globulina al 1 % a 1,95 cms.

Sin embargo Meyer ha demostrado que no existe un estrecho paralelismo entre las cifras de la proteinemia y la presión osmótica.

Se explica esta discordancia porque las serinas y las globulinas son grupos de proteínas identificadas y separadas según su poder de precipitación.

Si la presión osmótica baja de un cierto nivel, aparecen edemas. Ese nivel corresponde a 5,5 % de proteinemia y de 2,5 % para las serinas o de 3 % para las mismas según Bruckman y Peters.

Juncadella dice que si la presión osmótica desciende de 40 cms de agua, se producen edemas pero que en ciertos casos con presión superior también aparecen pero entonces no se deberían a la alteración proteica. Ahora bien, a medida que la presión va descendiendo, aumenta progresivamente la influencia de ese descenso de la presión y así con 15 cms de agua de tensión, la perturbación proteica es el único factor causante del edema.

Giménez Díaz, Roda y otros dicen que no basta la hipoproteinemia para producir edemas. Sin modificarse la proteinemia ni alterarse el cociente en el plasma, puede desapare-

cer el edema. Pero sin embargo si al desaparecer el edema se normaliza la proteinemia, no se reproduce el primero.

En cuanto al valor de los aminoácidos ya lo hemos referido.

Conviene reproducir un cuadro de Rytaud respecto a la hipoproteinemia y que es de gran valor práctico.

Este autor considera que la hipoproteinemia puede ser debida a:

A) Pérdida o destrucción de las proteínas del cuerpo:

- 1 — por orina (enf. de Bright).
- 2 — líquido ascítico (cirrosis con paracentesis).
- 3 — tejidos (caquexia).
- 4 — fetos (embarazo).

B) Retardo en la formación de las proteínas del suero:

I. — Insuficiencia de las proteínas de la dieta:

a) insuficiencia total y absoluta de la dieta:

- 1 — inanición.
- 2 — obstrucción pilórica.
- 3 — diarrea.

b) insuficiencia relativa total:

- 1 — embarazo.
- 2 — hipertiroidismo.
- 3 — diabetes melitúrica.

c) deficiencia proteica dietaria:

- 1 — dieta pobre en proteínas.
- 2 — enfermedad pancreática.

II. — Estados de alteración del organismo:

a) normal:

- 1 — en el recién nacido.

b) anormal:

- 1 — enfermedad hepática.
- 2 — enfermedad de Bright.
- 3 — beri-beri.

III. — Inexplicadas.

Elman y Lister dicen que la hipoproteinemia puede ser:

A — Nutritiva.

B — Pérdida excesiva de plasma, como por ejemplo en la hemorragia aguda, en las quemaduras y en la obstrucción intestinal, etc.

C — Pérdida excesiva de N, por ejemplo en traumatismos, en intervenciones quirúrgicas abdominales, tirotoxicosis, etc.

D — Alteraciones en el mecanismo de la síntesis de la albúmina, como en la insuficiencia hepática y revelado por el balance positivo del N.

Davis y Getzoff hacen la siguiente clasificación:

A) Hipoproteinemia de tipo prehepático: por falla en la llegada de los elementos proteicos formados, al hígado; ya sea por aporte alimentario insuficiente, por estenosis de las vías digestivas o por mala absorción.

B) De tipo hepático: por incapacidad hepática de sintetizar las proteínas: cirrosis, hepatosis y aún en casos de alteraciones hepáticas latentes.

C) De tipo posthepático, por anormal despilfarro proteico de las proteínas plasmáticas.

Por vía rectal en diarreas severas y prolongadas. Por vía urinaria: nefrosis y amilosis. Por hemorragias severas o ligeras pero prolongadas. En casos de derrames en las serosas, cuya punción da lugar a la reproducción y así al robo de proteínas plasmáticas. También en supuraciones, quemaduras, etc.

En resumen, todo confirma la hipoproteinemia con inversión del índice serina-globulina en las enfermedades del hígado.

Pero Loeper al lado de casos análogos a los descritos, encuentra otros de hepatitis con anasarea pero con proteinemia normal. Este autor observa que en los líquidos de edema o en el plasma de esos enfermos existen unas sustancias de gran poder hidrófilo y que las asimila a la histamina, denominándolas Imidazoles. Cree que al producirse la desintegración del

hepatocito, en forma brusca e intensa, se producen esos elementos de gran hidrofilia.

Loeper atribuye, pues, un gran valor a esas sustancias pero también concede importancia a la disminución de los lípidos sanguíneos por la sobrecarga grasa del hígado y a la hipovitaminosis C por alteración de la misma glándula.

En cuanto a la terapéutica de esa hipoproteinemia en los hepáticos, Elman y Lischer aconsejan la plasmoterapia en la atrofia aguda del hígado y en las cirrosis con ascitis añadiendo que en esta última afección se puede utilizar el líquido ascítico cuando es cristalino y recogido asépticamente. Greene aprovecha el líquido ascítico aséptico para inyectarlo endovenoso observando luego un aumento del nivel proteico sanguíneo. Utiliza este método sólo en el caso de que las proteínas alcanzan a más de 1 % en el derrame.

Giménez Díaz ha publicado dos casos de cirrosis hepática tratados con plasmoterapia logrando aumento de la proteinemia, restablecimiento del cociente albúmina-globulina y desaparición de la ascitis. Además la respuesta a los diuréticos aumenta evidentemente después de la plasmoterapia.

Gallard Paris publicó el caso de compensación de una cirrosis con edema y ascitis mediante la plasmoterapia pero sin modificación de la tensión osmótica, del cociente serina globulina y de las reacciones de floculación. Cree este autor que la plasmoterapia ha aportado al organismo algún complejo químico necesario para la regeneración celular y que faltaba antes de esa terapéutica.

Giménez Díaz atribuye a la plasmoterapia un efecto específico de determinados grupos que si no son exclusivos de las albúminas del plasma están en ellas en mayor cantidad o en forma especialmente utilizable.

Ultimamente se usan soluciones de plasma libre de sal, al 25 %. No se debe olvidar que se da sólo una proteína y sin sales ni vitaminas.

Por eso Stare y Thorn indican: Ingesta diaria de 75 a 150 grs. de proteínas, 300 de H de C y 50 de grasas.

A más: 10 mgrs de tiamina; 10 mgrs de riboflavina;

250 mgrs de ácido nicotínico; 500 de vitamina C. Todo esto los primeros 4 días disminuyendo luego al 5º de esas cantidades. Además Cloruro de colina 1 gramo en cápsulas entéricas, dos veces por día.

La plasmoterapia sólo suministra un tipo de proteína y los estudios experimentales han demostrado que el plasma humano carece de isoleucina y triptofano.

En la cirrosis hepática también se han utilizado hidrolizados de caseína en solución glucosada al 5 % por vía endovenosa, inyectando 300 grs por día pero pudiendo alcanzarse a dosis mayores. La dosis por hora no debe ser mayor de 25 grs para poder ser asimilada y no producir trastornos como náuseas, vómitos, cólicos abdominales, etc.

Para el que le interese el punto puede recurrir a los trabajos de Martin, Thompson, Steward, Romke, Fagin y Zinn.

#### C O N C L U S I O N E S

- 1 — En las afecciones hepáticas es muy común la hipoproteïnemia, en particular si hay ascitis o edemas o ambos.
- 2 — El hígado interviene directamente en la formación de las proteínas del plasma, sirviendo además como órgano de almacenaje.
- 3 — Es posible que no sea el único órgano que tiene esa función pero evidentemente es el más importante en ese rol.
- 4 — En los cirróticos la ascitis se debe a factores varios siendo la hipertensión de efecto sólo localizador del derrame en la serosa abdominal.
- 5 — La hipoproteïnemia no es el único factor a considerar en las afecciones hepáticas pero su justa valoración explica la necesidad de utilizar recursos que procuren su normalización si se desea la compensación del hígado.
- 6 — Un procedimiento muy eficaz y valioso lo constituye la plasmoterapia.
- 7 — La plasmoterapia sólo suministra un tipo de proteínas siendo necesario suplir sus deficiencias mediante el agregado de los aminoácidos indispensables.

8 — Puede recurrirse también a las soluciones de caseína con el añadido de las vitaminas necesarias y de la colina.

### RESUMEN

Se estudia la frecuencia y el valor de la hipoproteinemia en las enfermedades del hígado.

Luego de recordar el metabolismo de las proteínas se valora el hígado como órgano formador y de almacenaje de las proteínas del plasma.

Sin embargo no debe considerarse a la hipoproteinemia como un único factor en el determinismo de muchas manifestaciones de las afecciones hepáticas pero se reconoce su importancia y de allí se deduce la necesidad de normalizar la protidemia si se desea lograr la compensación del hígado.

La plasmoterapia hoy ya en boga es un recurso de indiscutible valía para lograr esos propósitos pero no es el único si bien el de mayor eficacia. Deben recordarse además las necesidades vitamínicas y el uso de la colina.

### BIBLIOGRAFIA

1. *Stare y Davidson.* — J.A.M.A., 127, 15, 585, 1945.
2. *Bruckman y Peters.* — J. Clin. Invest. 8, 591-595 (Jun.) 1930.
3. *Tiselins.* — Biochem. J. 31, 1464-1477, Sep. 1937.
4. *Janew A. y Gibson, Woodruff, Heyl, Bayley y Newhouser.* — J. Clín. Invest., 23, 465, 1944.
5. *Stare y Thorn.* — J.A.M.A., 127, 17 abril 28, 1945.
6. *Rytand.* — Arch. of Int. Med., 69, 2, 251, 1942.
7. *Galard, Paris.* — Rev. Cl. Esp., 8, 50-53. En. 15 1943.
8. *Giménez Díaz, Roda, López Ruis y Breñas.* — Rev. Cl. Esp., 4. 191-942.
9. *Juncadella, Ferrer.* — Rev. Cl. Esp., 5, 372, 1942.
10. *Castro Mendoza, Giménez Díaz, Sánchez Rodríguez, Villasante y Vivanco.* — Rev. Cl. Esp. 6, 371, 1942.
11. *Giménez Díaz, Roda, Castro Mendoza, Ortiz de Landazuri, Lrente y Marin.* — Rev. Cl. Esp. 7, 25, 1942.
12. *Greene.* — J.A.M.A., 121, 715-719. Marzo 6 de 1943.
13. *Post y Patek.* — Arch. Int. Med., 69, 67. En 1942 y 60, 83. En 1942.

14. *Thompson, Mc. Quarric y Bell.* — J. Pediat. 9, 604-619. Nov. 1936.
15. *Myers y Taylor.* — J.A.M.A., 101, 198-200. Jul. 15 1933.
16. *Rytand.* — Arch. Int. Med. 69, 2 Febr. 1942.
17. *Elman y Lischer.* — Int. Abstract of Surgery, 6, 503, 1943.
18. *Binger y Keith.* — J.A.M.A., 109, 1-6, Jul. 3, 1937.
19. *Martin y Thompson.* — Medicine, 22, 73. Febr. 1943.
20. *Elman, Smith y Sachar.* — Gastroenterology, 1, 24. En. 1943.
21. *Davis y Getzoff.* — Arch of Surgery. 44, 1071, 1942.
22. *Foley, Keeton y Darling.* — Arch. Int. Med., vol. LX, 64, 1937.
23. *Butt, Snell y Keys.* — Arch. Int. Med., vol. LXII, 143-155, 1939.
24. *Giménez Díaz.* — Lecciones de Patología médica, 1940.
25. *Piaggio Blanco, Sayagues Laso y García Capurro.* — Las ascitis, 1944.
26. *Eppinger.* — Enfermedades del hígado. Editorial Labor, 1940.

#### R E S U M E

*La protéinémie dans les affections hépatiques.* — M. Manguel.

On étudie la fréquence et la valeur de l'hypoprotéinémie dans les maladies du foie.

Après avoir nous rappelé du métabolisme des protéines, nous évaluons le foie comme l'organe créateur et celui de magasinage des protéines du plasma.

Cependant, on ne doit pas considérer l'hypoprotéinémie comme le seul facteur dans la détermination de plusieurs manifestations des affections hépatiques mais on reconnaît son importance et c'est pour cela qu'on voit la nécessité de normaliser la protidémie si l'on veut obtenir la compensation du foie.

La plasmothérapie est déjà un recours très grand pour obtenir ces proposés mais il n'est pas l'unique. Nous devons nous rappeler, aussi, des nécessités vitaminiques et de l'emploi de la Choline.

#### A B S T R A C T

*Proteinemia in hepatic diseases.* — M. Manguel.

We study the frequency and the value of hypoproteinemia in hepatic diseases.

After remembering proteins metabolism, we consider the liver as the former organ and storage of plasma proteins.

Notwithstanding we must not consider hypoproteinemia as the only factor in many hepatic diseases but we admit its importance and that is why we try to normalize protidemia if we want to obtain liver compensation.

Plasmotherapy is a great recourse to obtain that, but it is not the only one, it is the only of greatest efficacy. We must remember also vitamins want and choline use.