

## O R I G I N A L E S

LAS MUCOPROTEINAS DEL PLASMA EN  
LOS ESTADOS CANCEROSOS

F. INFANTE MIRANDA.

Clínica Médica Universitaria.

Sección de Fisiopatología de la Nutrición del Consejo  
Superior de Investigaciones Científicas.Profesor: Doctor F. ORTIZ DE LANDÁZURI.  
Granada.

Las mucoproteínas son sustancias complejas existentes normalmente en el plasma en pequeñas cantidades y que aumentan en determinadas condiciones patológicas.

Están compuestas de una asociación glucoproteica y su estructura no ha sido todavía bien establecida, aunque se conocen muchos de sus elementos y propiedades.

Su característica fundamental es la de ser solubles en soluciones ácidas (ácidos sulfosalicílico, tricloroacético o perclórico), que precipitan todos los restantes cuerpos proteicos, lo cual sirve para su aislamiento, ya que en estos filtrados, libres de proteínas, sólo se encuentran aquellas sustancias.

Posteriormente pueden ser precipitadas por medio de soluciones de ácidos de elevado peso molecular (fosfotúngstico) o de solución saturada de sulfato amónico a pH bajo, etc., etc.

Otras propiedades que las diferencian de las demás proteínas son su termoestabilidad, bajo punto isoelectrico (pH 2,3 a 4,5), y su gran solubilidad en agua y soluciones diluidas de sulfato amónico.

Han sido WINZLER y cols.<sup>1</sup> y <sup>2</sup> los que han aislado estos cuerpos y estudiado la mayoría de sus propiedades, partiendo de 500 c. c. de plasma humano.

Organolépticamente se presentan como un cuerpo blanco, soluble en agua, dando soluciones turbias.

Electroforéticamente han sido también estudiadas por MEHL y WINZLER<sup>3</sup>, quienes han visto un comportamiento distinto según el pH a que se hiciera el análisis.

A pH 8,4 se observan dos componentes netamente separados: uno, de emigración rápida, que es el más abundante, y otro, en menor cantidad, de emigración mucho más lenta.

A pH 4,5 se observan tres compuestos, no tan ampliamente separados, a los que han denominado MP-1, MP-2 y MP-3, según sus movilidades mayor o menor. Sin embargo, no en todas las electroforesis que realizan con mucoproteínas aisladas de sujetos sanos y cancerosos con-

siguen demostrar la presencia de estos tres componentes, y el único que encuentran siempre es el más rápido, o sea el MP-1.

Esta fracción han comprobado que es isoelectrica a pH fuertemente ácido, aproximadamente de 2,3, y que su movilidad a pH 8,4 es la misma que la de las globulinas  $\alpha_1$ .

Una cumplida demostración de este punto la han verificado<sup>4</sup> realizando electroforesis de diversos plasmas, antes y después de la adición de mucoproteínas, con lo que comprueban un aumento evidente del pico correspondiente a las globulinas  $\alpha_1$ .

Sin embargo, posteriormente LEVY y JACKSON<sup>5</sup> afirman que trabajando en el primer pH citado (4,5) lograron identificar cuatro componentes, y cuando lo hicieron a pH 8,5 observaron seis ondas, claramente diferenciadas, de movilidades distintas.

Su comportamiento con el espectro ultravioleta fué también estudiado por LEVY y JACKSON<sup>5</sup>, que encontraron, siempre trabajando con mucoproteínas aisladas, unas absorciones máximas en las longitudes de onda de 278  $m\mu$  y 282  $m\mu$  y mínimas en las longitudes de 262  $m\mu$  y 266  $m\mu$ , según el solvente que emplearan para lavar.

El análisis de sus elementos ha demostrado la siguiente composición:

CUADRO I  
SEGUN WINZLER Y COLABORADORES

COMPUESTO	Gms. por 100 de sustancia
Cenizas .....	2,8
Nitrógeno total .....	7,9
Nitrógeno amínico (en por 100 del total) .....	4,3
Proteínas .....	58,0
Lípidos .....	12,9
Carbohidratos .....	15,1
Hexosamina .....	11,9
Acido hexurónico .....	No contienen.
Colesterina .....	No contienen.
Fósforo .....	0,064
Azufre .....	1,3
Cisteína .....	0,5
Metionina .....	2,1
Tirosina .....	4,2
Triptófano .....	1,8

Para GREENSPAN y cols.<sup>6</sup>, el contenido en proteína de las mucoproteínas de los adultos normales varía entre 55 por 100 y 70 por 100 y el de polisacáridos, no glucosamínicos, entre

10 por 100 y 18 por 100 del total de sustancia, cifras que son sensiblemente iguales a las encontradas por WINZLER.

No ocurre lo mismo en lo que se refiere a la composición en aminoácidos estudiadas por WADSTRON y WOODHOUSE<sup>1</sup>. Estos autores, estudiando los hidrolizados por el método cromatográfico, el de más garantía actualmente, encuentran: fenilalanina, leucina, isoleucina, valina, tirosina, metionina, prolina, alanina, treonina, serina, glucocola, ácidos aspártico y glutámico, histidina, lisina y arginina.

Polarográficamente comprueban la existencia de cisteína y, en fin, por la curva de absorción ultravioleta la de triptófano y tirosina.

Una vez las mucoproteínas precipitadas se puede valorar su contenido en proteínas (por medio de la reacción del Biuret), en tirosina (por el reactivo de Folin-Ciocalteu), en nitrógeno (por digestión en  $\text{SO}_4\text{H}_2$ , y nesslerización posterior) o en carbohidratos (por medio de la reacción de la orceína).

En la dosificación de las mucoproteínas influye el mayor o menor contenido en proteínas del plasma o líquido que se va a estudiar, como comprobaron experimentalmente WINZLER y colaboradores<sup>1</sup>.

Así, poniendo en la solución de ácido perclórico una cantidad de mucoproteínas puras, recogían en el filtrado el 100 por 100 de la cantidad puesta, es decir, no había precipitación alguna; hecho lógico por otra parte y que se desprende de la definición que de ellas hemos dado al principio. Sin embargo, poniendo mucoproteínas y albúmina humana (desprovista de mucoproteínas), la cifra recogida era del 78 por 100 de las puestas y, finalmente, añadiendo mucoproteínas y plasma humano, en el que previamente se habían dosificado estas sustancias, la cantidad recogida en el filtrado era solamente el 66 por 100 del contenido realmente existente, lo que demuestra que han precipitado una cierta cantidad de ellas. Este hecho piensan que se debe a que una cantidad variable de mucoproteínas son, en cierto modo, englobadas por las proteínas al precipitar, fenómeno al que denominan "coprecipitación", y que es directamente proporcional a la cantidad de proteínas precipitadas.

Un punto importante a considerar en la dosificación de mucoproteínas y en la interpretación de sus resultados es la exacta normalidad del ácido perclórico y la relación entre éste y el plasma.

Ya WINZLER y cols.<sup>1</sup> vieron que si en 10 c. c. de  $\text{ClO}_4\text{H}$  0,6 N se ponían cantidades de plasma que variaban desde 0,5 c. c. hasta 5 c. c., la cifra de mucoproteínas obtenida pasaba desde 3,8 miligramos por 100 a 2,1 mgs. por 100, siendo ésta menor a medida que la cantidad de plasma es mayor. A este interesante hecho no le dieron interpretación alguna.

Aunque los citados autores no especifican cla-

ramente si las cantidades de plasma están puestas en 10 c. c. de perclórico 0,6 N, o si los 10 c. c. son la dilución final de plasma + perclórico, ni si la normalidad citada (0,6 N) es la de la solución de  $\text{ClO}_4\text{H}$  utilizada, o la de la mezcla + ácido perclórico, nosotros pensamos que no han tenido en cuenta estos tres factores, de lo que resultan las diferencias en las cifras de mucoproteínas.

En efecto, mi hermano<sup>2</sup> ha comprobado que la normalidad del ácido perclórico influye enormemente en la cantidad de proteínas precipitadas, y así, utilizando soluciones de normalidad creciente de  $\text{ClO}_4\text{H}$ , encuentra el hecho paradójico de que las proteínas precipitadas son cada vez menores. Las restantes proteínas, que permanecen en solución y pasan con el filtrado, son posteriormente precipitadas por el ácido fosfotúngstico y dosificadas como mucoproteínas.

Se comprende que tanto da variar la concentración de  $\text{ClO}_4\text{H}$  como la cantidad de plasma añadida, permaneciendo aquélla constante, ya que lo que cuenta a efectos de precipitación es la dilución final plasma + ácido perclórico.

WINZLER estima que en el plasma existe un 30 por 100 más de mucoproteínas que las cifras dosificadas.

En vista de los valores elevados encontrados en los cancerosos, asalta en seguida la idea de relacionar este hecho con la hipoproteínemia de estos enfermos, porque, como consecuencia de ella, exista una "coprecipitación" menor. Sin embargo, WINZLER y su grupo no encontraron ninguna relación entre la hipoproteínemia y las cifras de mucoproteínas en ellos ni, por otra parte, hemos comprobado nosotros mismos que en otras enfermedades en las que existía hipoproteínemia hubiera cifras altas de mucoproteínas.

La relación carbohidratos/Tirosina (CHO/T) ha sido estudiada por WINZLER y cols. y por LEVY y JACKSON<sup>3</sup>. Los primeros encontraron, en los sujetos normales, un cociente de 3,69 y en los cancerosos de 3,85. Estas cifras afirman que son similares a las obtenidas en mezclas de gran número de plasmas de individuos sanos, por lo que piensan que las mucoproteínas existentes en los cancerosos son sensiblemente iguales en su composición a las normales y lo único anómalo son las cifras altas en estos enfermos.

Estos resultados han sido confirmados por LEVY y JACKSON en los niños, con unas cifras de CHO/T de 3,34 en los sanos y 3,26 en enfermos, principalmente reumáticos.

Sin embargo, GREENSPAN, TAPPER, TERRY y SCHEEMBACH<sup>4</sup> han deducido datos interesantes del estudio de los polisacáridos (P) y mucoproteínas (M) del suero, haciendo una relación entre los primeros y estas últimas (P/M).

En efecto, estudiando enfermos hepatobilia-



res y cancerosos, observan que las mucoproteínas están bajas y la relación P/M aumenta en los enfermos con hepatitis infecciosa, ictericia por suero homólogo o cirrosis de Laennec no complicada.

Por el contrario, en enfermos con neoplasias hepáticas, primitivas o secundarias, encontraron una cifra alta de mucoproteínas y un cociente P/M prácticamente normal.

Finalmente, en enfermedades obstructivas o inflamatorias de la vesícula y vías biliares, se encuentran igualmente altas las mucoproteínas

y los polisacáridos con un cociente P/M prácticamente normal. Este dato estiman que puede servir para el diagnóstico diferencial entre hepatitis o cirrosis y enfermedades biliares. Por todo ello creen que, en presencia de unas cifras bajas de mucoproteínas, o bien de un cociente P/M elevado, los diagnósticos de neoplasia hepática u obstrucción biliar deben ser hechos con precaución.

Los interesantes datos por ellos obtenidos en todos estos enfermos, y en sujetos normales, figuran en el cuadro II.

CUADRO II  
SEGUN GREENSPAN Y COLABORADORES

		N O R M A L E S			Hepatitis aguda in- fecciosa o por suero homólogo	Cirrosis portal no complicada	Metástasis hepáticas	Enfermedades biliares obstructivas o infla- matorias
		Varones	Hembras	Total				
Mucoproteínas (Biuret), miligramos por 100 .....	Núm. de enfermos	46	43	89	36	34	25	31
	Media.	60,3	54,3	57,6	38,6	32,5	116,1	82,9
Polisacáridos (como galactosa-manosa) en miligramos por 100 .....	Núm. de enfermos	45	43	88	34	31	25	31
	Media.	9,5	9,3	9,4	8,4	7,6	21,0	15,7
Relación polisacáridos/proteínas .....	Núm. de enfermos	45	43	88	34	31	25	31
	Media.	0,16	0,17	0,17	0,24	0,25	0,19	0,19

La determinación de la tirosina contenida en las mucoproteínas ha sido la más empleada por WINZLER y cols., que ofrecen una abundante casuística tanto en sujetos normales como en cancerosos.

La cifra media por ellos encontrada<sup>2</sup> sobre 337 individuos normales es de 2,7 mgs. por 100, mientras que la hallada en 454 cancerosos fué de 6,1 mgs. por 100.

Este ha sido también el elemento determinado por nosotros (\*) y al que se refieren los datos que expondremos.

Hay que hacer constar que WINZLER encontró cifras más altas aún que en neoplásicos en los individuos con neumonía o bronconeumonía, por lo que esta determinación no tiene valor en el diagnóstico diferencial entre una neoplasia o un proceso infeccioso pulmonar.

#### MATERIAL.

Se han realizado 68 determinaciones de mucoproteínas en plasma en 37 enfermos cancerosos, 19 con enfermedades diversas y 10 individuos sanos.

Los enfermos cancerosos procedían en su mayoría del Servicio de Oncología que dirigen los

(\*) Aunque se sabe que el reactivo de Folin-Ciocalteu no es específico de la tirosina, aquí damos como tal la dosificada por este reactivo en los precipitados de mucoproteínas.

profesores A. MORA GUARNIDO y E. MUÑOZ FERNÁNDEZ, y el resto de ellos, así como los no cancerosos, de la Clínica Médica, de la de Otorrinolaringología del profesor POCH y de las consultas del profesor ORTIZ DE LANDÁZURI y doctor LUQUE RUIZ, de Córdoba, a este último, y a todos los cuales agradecemos su colaboración y el habernos facilitado los diagnósticos de sus enfermos.

En los primeros, el diagnóstico se hizo histopatológicamente (salvo cuando se indique lo contrario), por biopsia o necropsia. En los restantes enfermos, por los datos clínicos o de laboratorio recogidos de cada uno de ellos.

Los plasmas de individuos sanos procedían de médicos o personas de nuestro laboratorio o bien de donantes de sangre.

#### MÉTODO.

Hemos utilizado el método de WINZLER y cols.<sup>1</sup>, modificado y sistematizado por nosotros con vistas a emplear una menor cantidad de plasma o suero y evitar el empleo de un testigo en cada determinación.

#### Reactivos.

- 1.º Sol. de ácido perclórico 0,67 N.
- 2.º Sol. de ácido fosfotúngstico al 5 por 100 en CIH 2N.
- 3.º Sol. de carbonato sódico anh. al 4 por 100.
- 4.º Reactivo de Folin Ciocalteu:

En matraz de 2 litros, poner:

Tungstato sódico ( $2H_2O$ )	100 gms.
Molibdato sódico ( $2H_2O$ )	35 "
Agua destilada	700 c. c.

Disolver y añadir:

Acido fosfórico (85 por 100)	50 c. c.
Acido clorhídrico conc.	100 c. c.

Tapar con refrigerante de reflujo que ajuste con el cuello del matraz (si no se dispone de refrigerante esmerilado, deberá protegerse el tapón con un papel de estaño) y hervir suavemente durante diez horas. Añadir a continuación 150 gms. de litio (p. a.) disueltos en 50 c. c. de agua y unas gotas (3-4) de bromo.

Hervir suavemente con el condensador quitado durante quince minutos.

Dejar enfriar, filtrar y enrasar a 1.000 c. c. con agua destilada.

5.º Sol. madre de tirosina: 25 mgs. de tirosina p. a. (Merck o B. D. H.) exactamente pesados. Se disuelven con agua destilada en matraz aforado de 100 c. c. y se enrasa. Eventualmente, si no se dispone de una balanza de suficiente precisión para la cantidad indicada, pueden pesarse 250 mgs. y disolver y enrasar a 1.000 c. c. en matraz aforado.

6.º Sol. hija de tirosina: De la solución anterior se toman 10 c. c. exactamente medidos que se ponen en matraz aforado de 100 c. c., enrasando con sol. de carbonato sódico al 4 por 100 (reactivo 3.º).

#### Metódica.

En un tubo de ensayo se pone 1 c. c. de plasma o suero, añadiendo 9 c. c. de sol. de ácido perclórico (reactivo 1.º). Se agita fuertemente, se deja reposar diez minutos y, al cabo de ellos, se filtra a través de un papel duro.

Del filtrado, perfectamente transparente, se toman 5 c. c. que se ponen en un tubo de centrifuga, añadiendo 1 c. c. de sol. de ácido fosfotúngstico (reactivo 2.º). Se espera quince minutos y se centrifuga diez minutos a unas 1.500-2.000 r. p. m.

Se decanta el líquido, con cuidado de no remover el precipitado, y se deja el tubo invertido sobre un lecho de papel de filtro, secando cuidadosamente los bordes.

Se añade 4,9 de sol. de carbonato sódico (reactivo 3.º), agitando bien con una varilla fina hasta que se disuelva el precipitado. A continuación se agrega 1 c. c. de reactivo de Folin-Ciocalteu (reactivo 4.º), se mezcla y se colorimetra al cabo de un hora en espectrofotómetro con onda 620  $m\mu$  o en fotocolorímetro con filtro rojo, empleando como blanco agua destilada. La transmisión obtenida, expresada en densidad óptica, se lee en la curva de calibración.

La pauta para la construcción de la curva la hemos esquematizado en el cuadro III.

CUADRO III

CURVA DE CALIBRACION PARA MUCOPROTEINAS-TIROSINA

Tubo	Solución hija tirosina	Carbonato sódico 4 %	Folin-Ciocalteu	Equivalencia plasma mgs. %
I	0,2 c. c.	4,8 c. c.	1 c. c.	1
II	0,4 c. c.	4,6 c. c.	1 c. c.	2
III	0,6 c. c.	4,4 c. c.	1 c. c.	3
IV	1,0 c. c.	4,0 c. c.	1 c. c.	5
V	1,5 c. c.	3,5 c. c.	1 c. c.	7,5
VI	2,0 c. c.	3,00 c. c.	1 c. c.	10,0
VII	3,0 c. c.	2,0 c. c.	1 c. c.	15,0

La desviación típica de los resultados se ha obtenido por la fórmula

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum \Delta^2}{n}}$$

El error medio de la media por

$$E . M . M_i = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

El error probable de la media por la de

$$E . P . M_i = 0,6745 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

y el error probable de la desviación típica por

$$P . E . \sigma = 0,6745 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

en los que  $\Delta$ , son las diferencias con respecto a la media,  $\Sigma$ , la suma, y n, el número de observaciones<sup>1, 2 y 3</sup>.

CUADRO IV

RESULTADOS DE MUCOPROTEINAS-TIROSINA EN NORMALES Y ENFERMOS NO CANCEROSOS

DIAGNOSTICOS		Mucoproteinas-tirosina en mgs. %
<i>Normales:</i> Número de casos: 10.		
Media	.....	3,66
Desviación típica	.....	0,192
Error medio de la media	.....	0,058
Error probable de la media	.....	0,039
Error probable de la desviación típica.	.....	0,029
<i>Enfermedades no neoplásicas:</i>		
Cirrosis hepática	.....	4,20
" "	.....	7,50
" "	.....	6,23
Hepatitis infecciosa	.....	4,40
Litiasis biliar	.....	4,32
Nefrosis lipoidea	.....	3,83
" "	.....	4,62
Hipoparatiroidismo	.....	2,60
" (el mismo caso)	.....	2,63
Kala-azar	.....	3,08
Bocio reproducido tras extirpación...	.....	2,84
Actinomicosis	.....	5,75
Fiebre de Malta	.....	6,88
Absceso pulmonar	.....	6,27
Tuberculosis pulmonar	.....	8,29
Quiste hidatídico de pulmón	.....	4,50
Quiste hidatídico de hígado	.....	5,25
Linfogranulomatosis	.....	4,80
Sífilis secundaria	.....	4,82
Pileflebitis	.....	3,73
Media	.....	4,82
Desviación típica	.....	1,529
Error medio de la media	.....	0,342
Error probable de la media	.....	0,230
Error probable de la desviación típica.	.....	0,163

## CUADRO V

RESULTADOS DE MUCOPROTEÍNAS-TIROSINA EN  
ENFERMOS CANCEROSOS

DIAGNOSTICOS	Mucopro- teínas-ti- rosina en mgs. %	Media parcial
Grupo I.—Carcinomas.		
Carcinoma de estómago .....	7,50	7,75
" " " .....	6,50	
" " " .....	8,25	
" " " (con me- tástasis perito- neales... ..)	6,23	
" " " .....	10,25	
" " páncreas .....	9,50	7,35
" " " .....	5,84	
" " " .....	6,73	
" " hígado .....	6,57	7,45
" " " .....	7,33	
" " mama .....	5,58	5,80
" " " .....	6,03	
" " intestino (con metás- tasis peritoneales y hepáticas .....	17,09	
" " útero (con metástas- is hepáticas y pulmonares) .....	12,44	
" brónquico de pulmón.	7,92	
Media .....	8,25	
Grupo II.—Epiteliomas.		
Epitelioma de laringe .....	6,80	6,64
" " " (el mismo a los dos meses des- pués de laringec- tomía) .....	7,12	
" " laringe .....	7,12	
" " " .....	5,55	9,09
" " cuello uterino .....	8,15	
" " " .....	9,38	
" " perlado, de la vulva .....	9,74	4,81
" " de labio .....	4,35	
" " " .....	5,25	
" " la región nasolabial.	4,83	
" " región temporocigo- mática .....	5,10	
" " del cavum .....	8,18	
" " del pene .....	5,73	
" " espinocelular del pár- pado .....	5,98	
" " espinocelular (con me- tástasis múltiples) ...	11,65	
Media .....	6,99	
Grupo III.—Otros tumores.		
Tumor de Pancoast .....	6,22	
Turomación del cuello (no compro- bada histológicamente) .....	4,84	
Papilioma de córnea .....	5,00	
Adenoma mucoide de intestino. ...	8,38	
" " de parótida (no compro- bada histológicamente).	4,33	
Enfermedad de Hodgkin .....	7,75	
Leucemia mieloide .....	4,58	

DIAGNOSTICOS	Mucopro- teínas-ti- rosina en mgs. %	Media parcial
Neoplasia de mama (no compro- bada histológicamente) .....	4,00	
Media .....	5,64	
Media .....	7,20	
Desviación típica .....	2,265	
Error medio de la media .....	0,366	
Error probable de la media .....	0,261	
Error probable de la desviación típica .....	0,176	

## RESULTADOS.

Los resultados obtenidos figuran en los cuadros IV y V. En el primero de ellos, incluimos la media de los normales y las enfermedades no tumorales, y en el segundo, las enfermedades neoplásicas.

Los datos obtenidos de los cancerosos los hemos dividido, según su diagnóstico histológico, en carcinomas, epitelomas y tumores no incluidos en estos dos apartados. En este último grupo figuran enfermedades cuya etiología tumoral no está comprobada (leucemias, Hodgkin), pero a la que se inclinan, en la hora actual, la mayoría de los criterios.

Dentro de cada uno de estos grupos hemos hecho una ordenación de los tumores del mismo órgano, cuando ello ha sido probable, e incluido al margen lo que llamamos "media parcial", con objeto de dar una orientación sobre la media en estos casos. Huelga advertir que dicha media es de un valor muy relativo, dado el escaso número de determinaciones en casi todos los grupos.

De la observación de los datos podemos deducir interesantes resultados.

La cifra media que hemos encontrado como normal es de 3,66 mgs. por 100, superior a la que encontraron WINZLER y sus cols.

En las enfermedades no neoplásicas hallamos una cifra media de 4,82 mgs. por 100 con ciertas variaciones en su repartición.

En primer lugar vemos que en las cirrosis, uno de los tres casos que hemos estudiado, tenía una cifra ligeramente superior a la normalidad, aunque sin valor demostrativo, pero los dos restantes tuvieron cifras francamente elevadas. Este hecho, apoyado por un caso de hepatitis infecciosa, está en contra de las observaciones de GREENSPAN y cols.<sup>6</sup>, que estiman que en las hepatitis y cirrosis la cifra de mucoproteínas está baja.

Es cierto que ellos las dosificaron como proteínas y nosotros como tirosina, pero resulta difícil admitir que en estos enfermos aumente el contenido en tirosina de la molécula de mucoproteínas (única explicación posible para co-



ordinar estos dos resultados), toda vez que WINZLER y cols.<sup>1</sup> y LEVY y JACKSON<sup>5</sup> encontraron que éstas son sensiblemente iguales en su composición en los sujetos normales y en los enfermos.

La cifra más elevada de este grupo la hemos encontrado en un caso de tuberculosis pulmonar, hecho no señalado previamente en la literatura.

En otro caso de absceso pulmonar la cifra fué también elevada, lo que tiene cierta relación con las cantidades altas encontradas por WINZLER y cols., en las neumonías.

En fin, en un caso de actinomicosis hemos visto también una elevación, aunque menor que en los anteriores.

Los datos más interesantes los encontramos en las enfermedades neoplásicas. Globalmente, su cifra media es de 7,20 mgs. por 100. En la distribución por grupos vemos que la media más alta nos la da el carcinoma, seguido por el de epitelomas y, finalmente, el de los otros tumores, con unas diferencias bastante apreciables estadísticamente.

Del análisis de todos estos casos vemos que las cifras más altas encontradas han sido en aquellos sujetos que tenían metástasis múltiples, todos los cuales fallecieron al poco tiempo. Esto nos sugiere que la cantidad de mucoproteínas tiene un cierto sentido pronóstico, en relación con la generalización del tumor, aunque esto deberá ser comprobado posteriormente.

Dentro de los carcinomas encontramos que el grupo más alto es el de los de estómago, seguido por los de hígado, páncreas y mama. No tomamos en consideración aquí los que habían dado metástasis, sobre los que ya hemos hablado anteriormente, ni el carcinoma broncogénico, por ser una observación aislada.

En los epitelomas, podemos ver unas cifras bajas en los de la piel (labios, cara), en tanto que en los de las mucosas y órganos se encuentran cantidades mucho más elevadas.

Merecen especial atención los de genitales femeninos, que es el que da la media parcial más elevada. Si a esto unimos la cifra del caso de carcinoma de útero recogido, debemos concluir que el cáncer genital femenino es uno de los que da cifras más altas de mucoproteínas.

Este hecho lo creemos de gran interés en el diagnóstico e incluso pronóstico de este tipo de cáncer y merece ser estudiado, sobre todo en relación con otras afecciones ginecológicas.

El estudio estadístico de los datos nos muestra que así como en los normales los valores están más próximos, con una  $\sigma$  de 0,192, en los otros dos grupos no ocurre así.

La  $\sigma$  de las enfermedades no neoplásicas es de 1,529, lo que nos indica una gran dispersión de los datos, hecho que no es de extrañar dada la diferencia en las enfermedades estudiadas.

En los tumores es todavía mayor: con una  $\sigma$  de 2,265.

Según la tabla de SHEPPARD, y de acuerdo con estos resultados, el 68,2 por 100 de las observaciones que se hagan en neoplasias estarán comprendidas entre las cifras de 4,94 miligramos por 100 y 9,46 mgs. por 100, y el 95,4 por 100 entre las de 2,67 mgs. por 100 y 11,73 miligramos por 100.

Se comprende esta gran dispersión de valores si se tienen en cuenta las diferencias que ya hemos apuntado entre las cifras en las neoplasias con metástasis y sin ellas, de la piel y de los órganos, etc., etc.

## RESUMEN.

Después de definir las mucoproteínas del plasma y hacer una revisión de sus características, se expone el método seguido para su determinación.

A continuación se dan los resultados obtenidos en 68 dosificaciones realizadas en 10 individuos normales, 20 con enfermedades no tumorales y 38 cancerosos. En los normales la cifra media encontrada es de 3,66 mgs. por 100 (expresada en tirosina). En los enfermos no neoplásicos la cifra media fué de 4,82 mgs. por 100, con cifras elevadas en cirrosis, tuberculosis, abscesos pulmonares y fiebre de Malta, principalmente.

En los enfermos tumorales la cifra media fué de 7,20 mgs. por 100.

Se ha hecho una clasificación por su variedad histológica en carcinomas, epitelomas y resto de tumores, que ha demostrado no estar desprovista de sentido, ya que las cifras de mucoproteínas están en relación con la entidad neoplásica, siendo la media de los carcinomas 8,25 mgs. por 100, la de los epitelomas, 6,99 miligramos por 100, y la de los restantes, 5,64 miligramos por 100.

Se ha encontrado que la cifra de mucoproteínas está en relación con la existencia de metástasis, lo que puede tener un interés diagnóstico y pronóstico. Igualmente se anota que los tumores de piel dan cifras bajas, mientras que son mucho más altas en los de mucosas y órganos. Merece especial atención, por la elevación de sus cifras, el cáncer genital femenino.

El estudio estadístico demuestra en los enfermos, tumorales o no, una dispersión de los datos, más acusada en los primeros, lo que es lógico si se piensa en la diversidad de las entidades reunidas y en el distinto grado de evolución.

## BIBLIOGRAFIA

1. R. J. WINZLER, A. J. DEVOR, J. W. MEHL e I. M. SMYTH.—J. Clin. Inv., 27, 609, 1948.
2. R. J. WINZLER e I. M. SMYTH.—J. Clin. Inv., 27, 617, 1948.
3. J. W. MEHL, J. HUMPHREY y R. J. WINZLER.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 72, 106, 1949.

4. J. W. MEHL, F. GOLDEN y R. J. WINZLER.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 72, 106, 1949.
5. L. LEVY y R. L. JACKSON.—J. Lab. Clin. Med., 38, 921, 1951.
6. E. M. GREENSPAN, B. TEPPER, L. L. TERRY y E. B. SCHOENBACH.—J. Lab. Clin. Med., 39, 44, 1952.
7. D. M. WALDRON y D. L. WOODHOUSE.—Nature, 166, 186, 1950.
8. FELIX INFANTE.—Com. personal.
9. G. SANZ VÁZQUEZ y J. TAMARIT TORRES.—El método estadístico en Biología. Espasa-Calpe. Madrid, 1942.
10. GEYER.—Tables scientifiques. Bale, 1953.
11. A. B. HILL.—Principles of medical statistics. Fifthed. The Lancet limited. London, 1952.

## SUMMARY

After defining plasma mucoproteins and reviewing their characteristics, the method employed for their estimation is reported.

The results obtained in 68 estimations carried out on 10 normal individuals, 20 patients with non-tumorous conditions and 38 patients with cancer are reported. In normal subjects the estimations averaged 3,66 mg. per cent (expressed in thyrosin). In non-neoplastic conditions, the estimations averaged 4,82 mg. per cent, with high levels mainly in cirrhosis, tuberculosis, abscesses of the lung and Malta fever.

In patients with tumours the average value was 7,20 mg. per cent.

It has been found that the mucoprotein value is in relation to the presence of metastasis, which may be of diagnostic and prognostic interest. Likewise, it is pointed out that skin tumours give low levels, the levels found in tumours of the mucosae and of organs are much higher. Cancer of the female genitalia is outstanding for the elevation of values.

## ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Definition der Plasmamucoproteine und einer Revision ihrer besonderen Eigenschaften bespricht man die Methode zu ihrer Darstellung.

Anschliessend sehen wir die Resultate von 68 Dosifizierungen, die bei 10 normalen Personen, 20 Patienten ohne Tumoren und 38 Krebskranken vorgenommen wurden. Die Durchschnittszahl bei Normalen beträgt 3,66 mg. % (in Thyrosin ausgedrückt). Bei den Kranken ohne Tumoren war die Ziffer 4,82 mg. %, bei Cyrrhose, Tuberkulose, Lungenabscess und Maltafieber was sie besonders erhöht.

Bei Krebskranken betrug die Durchschnittszahl 7,20 mg. %.

Man fand, dass die Mucoproteinzahl im Zusammenhang steht mit dem Vorhandensein von Metastasen, was für die Diagnose und Prognose wichtig sein kann. Es wurde festgestellt, dass Hautgeschwülste niedrige Zahlen ergeben, wogegen die der Schleimhäute und Organe viel höher liegen. Besondere Aufmerksamkeit verdient seiner hohen Ziffern wegen der weibliche Genitalkrebs.

## RÉSUMÉ

Après avoir défini les mucoprotéines du plasma et de faire une révision de leurs caractéristiques, on expose la méthode suivie pour leur détermination.

On présente ensuite les résultats obtenus dans 68 dosages réalisés chez 10 individus normaux, 20 avec des maladies non tumorales et 38 cancéreux. Chez les normaux la moyenne trouvée est de 3,66 mg. % (exprimé en thyrosine). Dans les malades non néoplasiques le chiffre moyen fut 4,82 %, avec des chiffres élevés dans les cirrhoses, tuberculose, abcès pulmonaire et fièvre de Malte principalement.

Chez les malades avec des tumeurs la moyenne fut de 7,20 mg. %.

On a trouvé que le chiffre de mucoprotéines est en rapport avec l'existence de métastase, ce qui peut avoir un intérêt pour le diagnostic et pronostic. On observe également que les tumeurs de la peau donnent des chiffres bas; ceux des muqueuses et organes sont plus élevés.

Le cancer génital féminin est digne d'une spéciale attention par des chiffres très élevés.

EL ION K<sup>+</sup> Y LOS GLUCIDOS Y PROTIDOS INTRACELULARES

R. CEREIJO SANTALÓ.

## INTRODUCCIÓN.

En un trabajo anterior<sup>1</sup> intentábamos explicar la acción de la adrenalina, sobre el consumo de oxígeno, en función de la salida de K intracelular provocado por la hormona. Esta salida del K sería causa o consecuencia del derrumbamiento de los materiales protoplasmáticos. Inmediatamente surge la cuestión de las relaciones que unen el ión K<sup>+</sup> con estos materiales energéticos, especialmente azúcares y proteínas.

Una primera orientación en este problema puede obtenerse con la observación de un hecho que salta a la vista. En efecto, puede afirmarse que el K entra en la célula vegetal, que sintetiza, y sale de la célula animal, que quema. De ahí la comparación, tan celebrada en su tiempo, de la planta con peso que sube y del animal con un peso que cae. Una observación más rigurosa permite comprobar que la célula también oxida y que el animal también sintetiza. Importa ahora señalar el hecho de que cuando el "peso" sube (*sea en célula vegetal o animal*) el K entra, y cuando cae (*en animal o vegetal*) el K sale. Y así, el hallazgo de WILLS-