

## SOBRE LAS CONDICIONES DE FLOCULABILIDAD DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS (\*)

J. CARRERAS PICÓ, C. SANTOS LUENGO  
y E. AGUIRREZÁBAL.

Clinica Médica y Laboratorio del Hospital Civil de Vitoria.

Los ensayos que hemos realizado últimamente sobre determinadas propiedades de las proteínas del plasma humano coinciden con la observación de un caso de carcinosis ósea metastática, cuyos rasgos y particularidades más sobresalientes referimos a continuación:

Se trataba de la enferma C. Mendivil, de cuarenta y nueve años de edad, extirpada de un tumor duro que exhibía la mama izquierda desde hacia un año. Poco antes de ser operada comenzó a sentir dolores progresivos en regiones lumbar y pelvítrocantárea de lado derecho. La extirpación fué realizada por el doctor BRAVO, y el informe anatomopatológico de la pieza, proporcionado por el doctor SUÁREZ (Valladolid), reveló tratarse de un carcinoma sólido escirroso, con metástasis ganglionares de estructura idéntica a la del tumor originario. Le obtuvimos unas radiografías de los lugares afectos, que mostraron claras imágenes osteolíticas múltiples de andamiento metastásico tumoral en la quinta lumbar, cabeza del fémur, ala del ilíaco y ramas del pubis de lado derecho, lesiones éstas revelables también, más tarde, en lado opuesto, en ambas epífisis femorales y aun en las propias costillas. Al examinarle la sangre vimos, entre otras cosas (hemacias, 4.620.000; 9.000 leucocitos con fórmula sensiblemente normal), que tenía una velocidad de sedimentación de 100 mm. y que la extensión de la sangre sobre los portaobjetos se lograba imperfectamente. Le dosificamos las proteínas totales con un resultado de 8,20 gr. por 100, con 5 gr. de globulinas y 3,2 de albúminas (coc. prot., 0,64).

Estos datos (hiperproteinemia, velocidad de sedimentación muy elevada y frotis imperfecto) nos hicieron pensar en algún momento que la osteoptisis fuese debida a nódulos mielomatosos, a plasmocitomas, independientemente de lo que tuviera en la mama, pues el informe A. P. no había llegado aún a nuestras manos. Mas la ausencia de albuminuria de Bence-Jones (aunque no es este un dato exclusivo), el carácter del tumor extirpado, la ausencia de anemia y el examen de la médula ósea, denunciaban la naturaleza cancerosa de la enfermedad, sin desconocer, no obstante, la posible reacción plasmocelular que puede exhibir la periferia de los propios nódulos metastásicos carcinomatosos, según PINNEY<sup>1</sup>. Efectivamente, el informe del doctor PANIAGUA sobre uno de los mielogramas revelaba "médula hipocelular con aspectos citológicos displásicos", y "aunque muchos de los retotelocitos linfoides son abiertamente patológicos y pueden ser células neoplásicas, no se ven mitosis ni tienen el aspecto agrupado de las micrometástasis, estimando que el cuadro medular corresponde más bien a una malignización del reticuloendotelio inducida por tumor".

La enferma fué tratada con propionato de testosterona y ensayamos la mostaza-N, de la que le pusimos 29 mg. No obstante, su estado general fué decayendo, la inmovilidad por dolores, absoluta, y el exitus se produjo tres meses después.

Del suero sanguíneo de esta enferma extrajimos la fracción globulínica, que reinyectamos

al conejo común, con el fin de ver qué clase de alteraciones se obtienen partiendo de plasmas patológicos, dializando a este fin el suero introducido en sacos de colodion, que sumergiamos en agua destilada, como hacemos habitualmente, precipitando así la fracción globulínica que luego es fácilmente separada por centrifugación y decantación del sobrenadante. Esta separación de fracciones se obtuvo con la constancia habitualmente comprobada, hasta que en una ocasión observamos que el suero extraído y depositado en el interior del saco dejó de flocular, manteniéndose transparente varios días seguidos. Como llevábamos puestas varias dosis de mostaza-N, se nos ocurrió pensar que esta extraña estabilidad fuese debida a la misma droga, que hubiese operado un cambio en el espectro proteico del plasma en el sentido de una estabilización, semejante a la que se atribuye a la tirosemicarbazona<sup>2</sup>, lo que hubiera constituido un interesante hallazgo. Pero la velocidad de sedimentación persistía elevada, si bien algo menos (80 mm.) y el cociente proteico del suero dió un valor, en nuestras manos, de 0,6 (Kjeldahl y refractometría), y medido electroforeticamente (doctor LINAZASORO), de 0,97 (globulina, 3,69; albúmina, 3,68; gamma globulina, 2,23; beta, 1,46; alfa, 0,42). Es decir, que las alteraciones del espectro proteico, si bien atenuadas, persistían bajo el mismo signo, en cuyo caso la absoluta falta de floculabilidad de las globulinas en el dializador no podía ser debida a un retorno a la normalidad del cociente proteico, o a una rara estabilización inducida por la mostaza, puesto que la velocidad de sedimentación se mantenía alta. La citada estabilidad no dependía de otra cosa sino de que el pH del agua destilada en que se sumergía el saco para dializar era próximo a la neutralidad, con la posibilidad por tanto de reproducir a voluntad dicho precipitado llevando simplemente el pH a un punto más ácido, como vamos a ver seguidamente.

Ya en las curvas de floculabilidad a que sometímos las globulinas en sacos de colodion, según expusimos en ocasión anterior<sup>3</sup> y hemos seguido ensayando, apreciamos ciertas irregularidades que no nos explicábamos. Cuando trabajábamos con más lentitud y las pruebas se hacían más de tarde en tarde, las curvas de floculabilidad en los sacos eran muy objetivas y se advertían diferencias patentes entre unos sueros y otros. Cuando comenzamos a hacerlas con mayor frecuencia, nos pareció que la prueba perdía objetividad y obtenímos precipitaciones mínimas o inaparentes. La dialisis del electrolito era perfecta, ya que tras reiteradas renovaciones del agua exterior la dosificación del CINA dentro y fuera de la membrana, medida por el método de Volhard, acusó sólo indicios indosificables. Había allí, pues, algo más que la simple sustracción del electrolito y que influía decisivamente en que hubiese

(\*) Comunicación expuesta en la Sesión clínica del profesor JIMÉNEZ DÍAZ del 6 de junio de 1953.

no precipitación de la fracción globulínica. Y ese factor no era otro sino el pH del agua destilada. Con agua destilada vieja y por consiguiente sensiblemente acidificada por el CO<sub>2</sub> atmosférico (pH de 6,5 a 6,6), las curvas de precipitación eran aparentes y, por el contrario, al utilizar agua recién destilada, obligados por su reiterado consumo en las pruebas y con un pH más próximo a 7 (6,8 a 6,9), las floculaciones eran incomparablemente más atenuadas o no se producían.

Hemos realizado la prueba más sencilla de ver la precipitabilidad de las globulinas de los sueros patológicos en agua destilada, según hizo conocer HEJDA, de Praga, como un test de insuficiencia hepática, y también DREYFUSS, VINCENT y GIRARD<sup>4</sup>, DAZZI y BERTONI<sup>5</sup> y SUÁREZ PEREGRÍN y DEL VALLE<sup>6</sup>, prueba basada en la insolubilidad de determinadas fracciones globulínicas—o lipoproteicas, ya que la prueba parece ser negativa cuando son eliminados los lípidos—en agua destilada. También así apreciamos inconstancia en los resultados obtenidos, ya que tenemos anotados, al lado de resultados inequívocamente positivos, sueros muy lábiles como el de una endocarditis, con 100 mm. de velocidad de sedimentación e hiperglobulinemia, y cuya prueba fué francamente débil, negatividad comprobada también en una hepatitis y, en cambio, un caso de cor pulmonale con velocidad de sedimentación de 4 mm. acusó una turbidez claramente mayor que las dos anteriores. Las citadas anomalías dependían también de que no se trabajaba con agua de pH constante y, además, óptimo. Sencillamente depositando el suero gota a gota sobre el agua destilada colocada en un tubo de ensayo (30 c. c.), tal como proponen, reduciendo la prueba a su máxima sencillez, MILHAUD y GOLBERG, sospechamos que el obtener una floculación espiroidea creciente en el seno del agua, muy parecida al Rivalta, o una leve turbidez que se desvanece en seguida, guarda relación estrecha con el pH más o menos ácido, respectivamente, que tenga el agua.

Esto se comprueba fácilmente preparando una escala de acidez decreciente acidulando el agua con ácido acético y depositando una gota de suero en cada título. Con mayor precisión todavía preparamos la escala en la siguiente forma: partimos de un agua de pH 4,5, que obtenemos haciendo burbujeante en el seno de agua recién destilada CO<sub>2</sub> procedente de la bala carbónica del microtomo de congelación hasta conseguir dicho pH; por otro lado, obtenemos un agua de pH 7, destilándola, hirviéndola unos minutos y enfriándola en matraz cuyo tapón está formado por algodón mezclado con cal sodada y envuelto en papel de filtro con el fin de retener el CO<sub>2</sub>. Mezclando en proporciones adecuadas estas dos aguas, se obtiene una serie de diluciones del agua ácida cuyo pH oscila entre aquellos dos valores extremos. En estas condiciones y con sueros normales, se obtiene una precipitación espiroidea, tipo Rivalta fuerte, en todos los tubos de la escala cuyo pH se extiende desde 4,5 hasta 6,66, en que la reacción es ya débil; en pH de 6,8, es ya negativa.

En tres tubos de ensayo dispusimos 20 c. c. de agua

destilada de pH 6,50 y se agregaron dos gotas, a cada uno, de tres sueros distintos:

1. Bronquitis. Velocidad de sedimentación de 20 mm.
2. Carcinosis ósea. Velocidad de sedimentación de 80 mm.
3. Poliartritis reumática. Velocidad de sedimentación de 70 mm.

La precipitación fué rápida, intensa, progresiva e idéntica en los tres, con depósito en el fondo indiferenciable, ulterior, en los tres sueros. En otros tres tubos, actuando en igual forma, pero a pH de 6,9, la precipitación quedó reducida a una nubecula tenue, rápidamente extinguible en los tres, si bien más acusadamente tenue en 1 que en 2 y 3.

Hemos realizado aún otra prueba que nos parece más concluyente. Un saco de colodion que contiene 2 c. c. del suero anterior número 3 es colocado en un vaso de diáisis lleno de agua de pH 6,5: se obtiene la floculación globulínica coposa habitual. Este saco, con el depósito copoco en el fondo, es sumergido ulteriormente en agua de pH 6,9 a 7, que es renovada frecuentemente; en los días sucesivos se va viendo la lenta clarificación del contenido del saco, es decir, la redisolución del precipitado. Abandonada la experiencia unos días, en los que no se renovó el agua exterior, volvió a enturbiar visiblemente el contenido del saco; efectivamente, el pH del agua envejecida había descendido a 6,40 y la del interior del saco era de 6,50.

Finalmente, si mediante la adición de ácido acético acidificamos más fuertemente el agua del vaso exterior de diáisis, la redisolución del precipitado proteico es más rápida aún.

Se comprende que un pH ligeramente ácido del agua, al provocar la ionización de signo contrario de la molécula globulínica, la sitúa fácilmente en su punto isoeléctrico, en cuyo momento sufre aquellas dislocaciones internas que conducen a un proceso de plegamiento y ciclización de las esferoproteínas (PAULI), o bien a una nueva disposición de sus cadenas peptídicas en estructuras monodimensionales lineares (ASTBURY, DICKINSON, etc.), semejantemente a la estratificación lograda en los films proteicos de superficie. Un pH neutro, contrariamente, respetando la ionización normal de las moléculas, no tiene por qué alterar su estabilidad de suspensión. La acidificación "sobrepassada" del medio con el acético provoca la ionización extrema de la molécula en sentido opuesto, estabilizándola también al alejarla de aquel punto neutro constituido por cargas polares iguales y de signo contrario.

Todo esto no constituye, naturalmente, ninguna novedad. Es cosa conocida. Opinamos, sin embargo, que se trata de un factor cuya realidad es bien notoria, pero que no se ve resaltada como corresponde. DAZZI y BERTONI refieren, de pasada, la conveniencia de que el agua esté saturada de CO<sub>2</sub> (?) a fin de conservar un pH constante, pero sin otra referencia ni indicación técnica sobre ello. Es seguro que influye mucho en el resultado de las pruebas basadas en la diáisis o en la floculabilidad en agua destilada, y sospechamos que acaso sea un factor responsable de esas irregularidades que con frecuencia apreciamos en las reacciones de labilitad plasmática. VINCENT y GIRARD ya hablan de casos "aberrantes" y de "resultados irregu-

lares de las curvas en los títulos más diluidos, debidos sin duda a que el agua esté más o menos cargada de  $\text{CO}_2$ .

El factor electrolito  $\text{ClNa}$  es también importante y, sin género de duda, en un pH óptimo la sustracción del  $\text{ClNa}$  al suero provoca la precipitación de la fracción insoluble en el agua

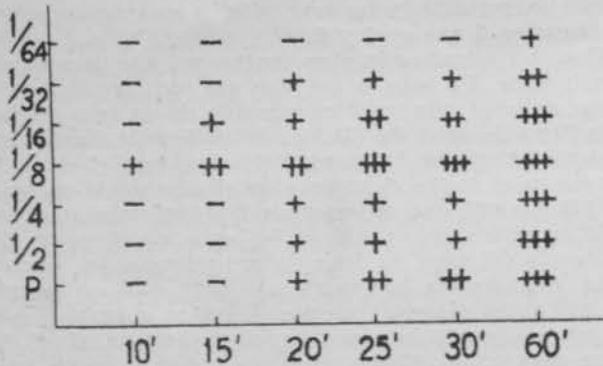


Fig. 1.

destilada (fracción globulina). Nosotros hemos hecho repetidas veces la prueba de colocar el contenido del saco de colodion, cuando éste era opalescente merced a su pH levemente ácido, en un tubo de ensayo y agregar unos cristales de  $\text{ClNa}$ ; la disolución de la suspensión globulínica era entonces rápida y perfecta, adquiriendo una transparencia absoluta. Pensamos, pues, que trabajando en un pH óptimo, acaso de 6,65 a 6,75, sea posible obtener curvas de floculabilidad, mediante diluciones del suero, en la forma que describimos en nuestra comunicación del año pasado<sup>3</sup>.

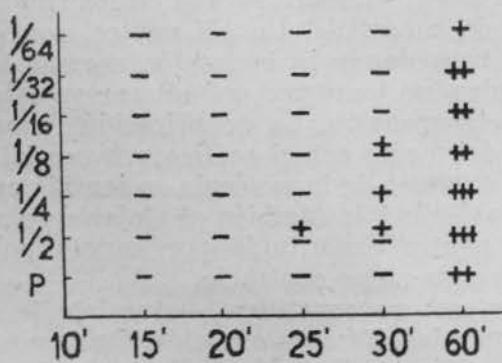


Fig. 2.

A este fin, preparamos diluciones del suero a investigar al 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 y 1/64 en solución salina, de las que colocamos 2 c. c. de cada una en el fondo de su correspondiente saco de diálisis, comenzando la serie por un primer saco que lleva 2 c. c. de suero puro. Son sumergidos en sendos vasos de precipitados que contienen 400 c. c. de agua destilada del pH indicado. La precipitabilidad se manifiesta por la formación de una opalescencia que, cuando es fuerte, se resuelve en la formación de gruesos grumos cuya sedimentación es visible a simple vista o con ayuda de la lupa. Tiene valor la rapidez con que dicho precipitado se forma, observable en los primeros treinta minutos, y el título preferente en que se obtiene.

Mostramos en la figura 1 una de dichas curvas, perteneciente a un cáncer gástrico, inscribiendo en las abscisas el tiempo en minutos de observación de la prueba y en las ordenadas las diluciones del suero experimentado. El grado de turbidez alcanzado oscila entre — (ausencia) y +++ (máximo). Como se ve, a los sesenta minutos, la floculación es ya total y, por tanto, indiscriminativa. La curva número 2 pertenece a un suero normal y en ella se ve cómo falta totalmente la floculación en los primeros veinte minutos de la prueba. A los sesenta minutos, incluso las globulinas normales precipitan también, como es lógico; pero difiere mucho en su forma de hacerlo del suero patológico, ya que jamás muestran esos gruesos copos que parecen albúmina coagulada por el calor. La figura número 3 corresponde a una hepatitis de evolución benigna; hay aquí una preferencia por la floculación en las diluciones 1/16, 1/32 y 1/64, es decir, por las diluciones extremas. En cambio, la número 4 es la curva de una cirrosis anictérica, con gran ascitis, que muestra una floculabilidad mayor y más pre-

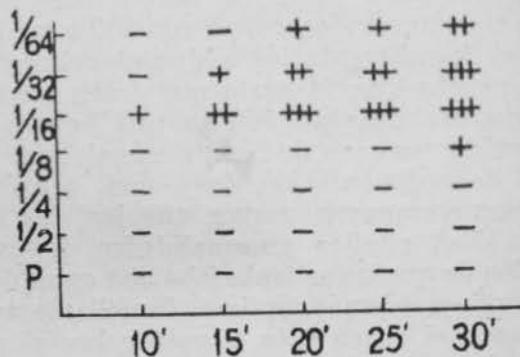


Fig. 3.

coz en las diluciones 1/4 y 1/8. Una melitocia grave, con fuerte aglutinación, dió la curva número 5, cuya preferencia es manifiesta, en sus fases iniciales, por los primeros títulos de la escala. La carcinosis ósea, objeto de la historia comentada al principio, mostró una floculabilidad preferente en la dilución 1/4, según muestra la curva número 6.

Hemos investigado también si la velocidad de precipitación de los fragmentos globulínicos pudiera ser frenada compensando el carácter hidrosómico del agua exterior, mediante la adición de constituyentes normales no salinos del suero, y a este fin dispusimos la diálisis en agua que llevaba en disolución urea, glucosa, creatina y ácido úrico en las concentraciones que normalmente exhiben en la sangre. No apreciamos diferencias dignas de mención.

Estas pruebas las llevamos actualmente en estudio y nos preguntamos si será posible llegar a caracterizar algunos procesos patológicos merced a la demostración de una especie de banda específica de floculabilidad, objetivable en la forma indicada o en otra forma más per-

flecta. Quizá pueda llegarse a ello. Pero lo que parece incuestionable es que aquellas fracciones proteicas de significado inmunológico, reactivo, o de carácter anormal o abiertamente patológico, muestran una exquisita sensibilidad ante leves cambios físico-químicos (pH, diálisis), que las hace precipitar, lo que demuestra que su equilibrio de suspensión es extremadamente inestable. Lo interesante es puntualizar al máximo, y con el fin señalado, los factores de ruptura de ese equilibrio. Y también es evidente que las globulinas pueden no precipitar y seguir manteniéndose en una suspensión muy próxima a la normal, si el pH del medio que las circunda se acerca a la neutralidad, aunque dicho medio pierda todo el ClNa que tiene mediante una diálisis reiterada.

\* \* \*

Una última faceta, más apasionante aún que la anterior, merecería ser tratada. No hay duda de que merced a los artificios expuestos las proteínas sufren una desestructuración in-

pitados obtenidos en la escala de diluciones anteriormente explicada, investigamos el poder de aglutinación al *S. typhi* y lo hallamos invariable respecto al suero original, y por cierto a un título más alto en el precipitado procedente de esa dilución 1/8, que parece ser muy apropiada para que floculen las globulinas de carácter anómalo.

Es un problema, al fin, semejante al de los llamados sueros desnaturizados o desespecia-

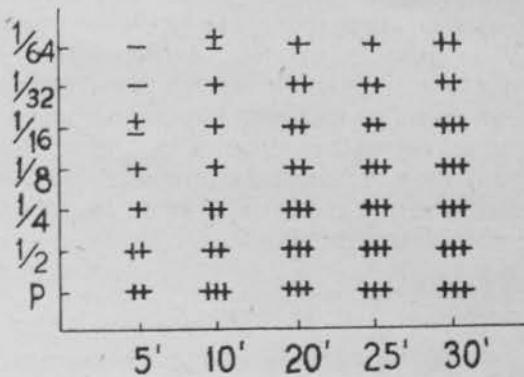


Fig. 5.

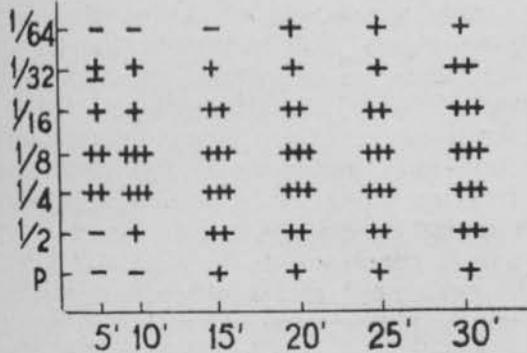


Fig. 4.

terna, al parecer, profunda, que así, juzgada según la mera visión del fenómeno, podría conceptuarse de apelotonamiento, en la precipitación en el interior de los sacos de colodion, de estiramiento lineal, en el seno del agua destilada. Si las inmunoglobulinas o, genéricamente, las globulinas patológicas, son edificios proteicos cuya ordenación peptídica no es la normal, sino que ha sufrido en su génesis el influjo orientador o inductor de los grupos polares de un antígeno o de un virus extraño, resultando así moldeados sobre éstos (MACHEBOEUF y FAURE<sup>8</sup>), faltaría saber si las propiedades específicas que tales globulinas poseen se mantienen incólumes tras esas dislocaciones. La misma pregunta es aplicable a las globulinas normales, cuya estructura adquiere sin duda una rigurosa especificidad en cada órgano y acaso en cada individuo, familia o raza (PAULING y COREY). Por nuestra parte hemos comprobado el mantenimiento de la virtud aglutinante en las inmunoglobulinas antitípicas precipitadas, centrifugadas, lavadas y aun desecadas, después de separadas por el mismo procedimiento de diálisis referido. En otra ocasión, en los preci-

dos, que conservan su capacidad de combinarse con el antígeno<sup>9</sup>. O a las experiencias de exfoliación de proteínas o de fermentos en películas monomoleculares extendidas en superficie, no obstante lo cual parece no sufrir déficit apreciable la actividad enzimática de aquellos fermentos (BLOCH, LING<sup>10</sup>), ni la afinidad de aquellas proteínas por su anticuerpo correspondiente (ROTHEN<sup>11</sup>), si bien, según MARRACK y DANIELLI, la forma, velocidad y grado de extensión alcanzado por el citado despliegamiento molecular influyen no poco en la ulterior persis-

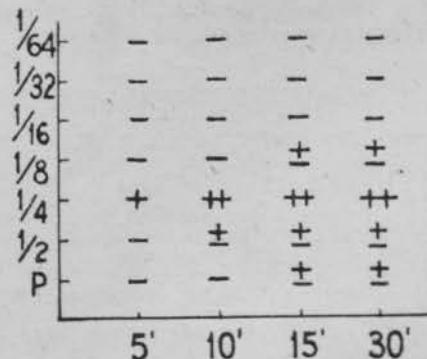


Fig. 6.

tencia o en la extinción de las propiedades antedichas.

En conclusión, todo esto revelaría que la desnaturización de las proteínas no es seguida de una genuina descaracterización que alcance a los estratos más profundos de su molécula y origine la pérdida de su peculiar sello estructural. Por el contrario, la configuración atómica específica se mantiene tenazmente en la molécula proteica a despecho de artificios e influjos externos. El que las proteínas del hombre

adquieran, en determinadas circunstancias, un carácter abiertamente divergente, es ya un problema de genética, puesto que expresa que la generación normal de proteínas ha sido interferida por la inducción de agentes o mecanismos igualmente vitales (genes, virus proteína, antígenos muy perfectos, biocatalizadores, etcétera). Extensos capítulos de la patología habrá quizás que enjuiciarlos, en día no lejano, desde estos puntos de vista. No obstante, de estos métodos físico-químicos esbozados cabe esperar mucho. Al parecer, las antiguas operaciones de la química clásica parecen haber dado de sí ya todo lo exigible. Queda la esperanza de que sean aquellos métodos los que nos permitan conocer la estructura íntima de las proteínas, merced a esas refinadas mutaciones que en su ordenación interna son capaces de inducir fuerzas físicas determinadas.

#### RESUMEN.

Se estudia un caso de carcinosis ósea metastática y se describen algunas anomalías apreciadas en las operaciones de separación y aislamiento de sus globulinas plasmáticas. Se integra esta observación en otra serie de ellas que se refieren a las condiciones de precipitabilidad de dicha fracción globulinica, valorándose el factor pH del medio de diálisis y el determinado por la sustracción del electrolito ClNa. También se hacen unas consideraciones finales sobre la desnaturalización proteica y sobre la persistencia o extinción de las propiedades específicas de las globulinas desnaturalizadas.

Expresamos nuestra gratitud a los doctores PANIAGUA, hematólogo del Instituto de Investigaciones Médicas, y LINAZASORO, de la Sección de Bioquímica del mismo Instituto, por su valiosa cooperación al proporcionarnos los interesantes datos oportunamente señalados.

#### BIBLIOGRAFIA

1. A. PINNEY.—Rev. Diagn. Biol., 1, 5, 1952.
2. Edit. Ibys, marzo-abril, 1953.
3. CARRERAS PICÓ y SANTOS LUENGO.—Rev. Clín. Esp., 46, 6, 1952.
4. VINCENT y GIRARD.—"Laboratorio", 11 junio 1951.
5. DAZZI y BERTONI.—"Laboratorio", 13 julio 1952.
6. SUÁREZ PEREGRÍN y DEL VALLE COBO.—"Laboratorio", 13 enero 1952.
7. RONDONI.—Bioquímica. Labor. Barcelona, 1948, página 169 y sigs.
8. DOERR.—Los anticuerpos. Rev. Occid. Bibl. Ibys. Madrid, 1952, pág. 79.
9. DOERR.—Los anticuerpos. Rev. Occid. Bibl. Ibys. Madrid, pág. 35 y sigs.; pág. 57.
10. DOERR.—Los anticuerpos. Rev. Occid. Bibl. Ibys. Madrid, 1952, pág. 89.
11. DOERR.—Los anticuerpos. Rev. Occid. Bibl. Ibys. Madrid, 1952, pág. 86.

#### SUMMARY

A case is reported of metastatic carcinosis of bone. Some abnormalities found in the process of separating and isolating plasma globulins are described. Such findings are related to some others concerning the conditions of precipitability of the above mentioned globulin fraction, the pH factor in the dialytic medium

and that obtained by subtracting the electrolyte ClNa are assessed. In addition to this some final comments are made on the persistence or disappearance of the specific characteristics of denatured globulins.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man untersucht einen Fall mit metastatischer Knochencarcinose und beschreibt einige Anomalien, die beobachtet wurden, als man die Trennung und Isolierung der Plasmaglobuline vornahm. Diese Beobachtung wird einer anderen Serie eingereiht, wo es sich um die Präzipitationsbedingungen der besagten Globulinfraktion handelte. Man bestimmte das pH des Dialysemittels und dasjenige, was man nach Ausscheidung des Elektrolytes NaCl bestimmt hatte. Schliesslich zieht man Schlussfolgerungen über das Persistieren oder Verschwinden der spezifischen Eigenschaften bei denaturalisierten Globulinen.

#### RÉSUMÉ

On étudie un cas de carcinose osseuse métastatique et on décrit quelques anomalies observées dans les opérations de séparation et isolement de leurs globulines plasmatiques. On inclut cette observation parmi d'autres qui se rapportent aux conditions de précipitabilité de cette fraction globulinique, évaluant le facteur pH du milieu de dialyse et celui qui est déterminé par la soustraction de l'électrolyte ClNa. On fait également certaines considérations finales sur la persistance ou extinction des propriétés spécifiques des globulines dénaturalisées.

#### TRATAMIENTO DE LA DELGADEZ CON TIODERIVADOS

##### A. CASAS CARNICERO.

Especialista de Endocrinología y Nutrición del S. O. E. Palencia.

Se ha dedicado corrientemente muy poca atención a la delgadez como enfermedad, bien sea autónoma o bien sea un síndrome acompañante a otro proceso, pero que interesa combatir. Esto contrasta con su síndrome opuesto, la obesidad, a la cual y sobre la cual se viene dedicando una buena parte de la literatura médica desde hace unos años, y esta falta de atención contrasta igualmente con la frecuencia con que el médico práctico se dedica a combatir a la delgadez, siendo buena muestra de ello la extraordinaria cantidad de tópicos, aperitivos y reconstituyentes que se vienen recibiendo continuamente.

La delgadez, si bien tiene menos inconvenientes que la obesidad, no deja de tener algu-