

EL FIBRINOGENO DEL PLASMA EN LA ENFERMEDAD DE CARRION

Por JULIO PONS MUZZO

*Departamento de Química y Farmacología
Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública*

Este estudio lo emprendimos con la intención de aportar algún dato más al conocimiento del estado funcional del hígado en los enfermos carrionícos. WEISS (1-2), MACKEHENIE (3) y otros han señalado lesiones atómicas en este órgano y HURTADO (4), MERINO (5) y NOSOTROS (6) un probable compromiso de determinadas funciones.

Se sabe que el hígado como único sitio de formación del fibrinógeno del plasma ha sido reconocido experimentalmente en animales envenenados con sustancias químicas hepatotóxicas (7-8) o hepatectomizados total o parcialmente (9-10) y que en casos humanos con diversos procesos hepáticos como atrofia amarilla, cirrosis, hepatitis de variado origen, etc., se ha constatado repetidas veces alteraciones en el nivel de esta proteína sanguínea (11-12).

La Enfermedad de Carrión como proceso de origen microbiano ofrecía un interés más para efectuar en ella esta investigación. Es conocido que el fibrinógeno del plasma se presenta elevado en muchas enfermedades infecciosas agudas o crónicas (11).

SUJETOS Y METODOS

Las determinaciones al estado normal fueron realizadas en 15 sujetos del Ejército seleccionados por el Dr. Ernesto Ruez, cuya gentileza agradecemos. Su edad variaba entre 20 y 28 años. La mayoría procedían de la Sierra con un tiempo de permanencia en Lima comprendido entre 8 meses y 3 años. Entre los antecedentes de la mayor parte se encontró el paludismo, pero este proceso había tenido lugar cuando menos un año antes. La sangre fué tomada en ayunas.

Las observaciones que presentamos en la Enfermedad de Carrión corresponden a 17 casos : 14 adultos (12 de sexo masculino), 2 adoles-

centes y 1 niño. Doce se encontraban en la fase de anemización, con bartonellas en los hematíes, uno al comienzo de la remisión sanguínea y los cuatro restantes en fase eruptiva. Pertenecían a los hospitales Dcs de Mayo y Loayza, la mayoría al primero de dichos nosocomios. Todas las determinaciones fueron acompañadas de los siguientes exámenes complementarios: numeración de hematíes, leucocitos y reticulocitos, hematocrito, grado de parasitismo hemático y hemograma de Schilling. La mayor parte de las veces la sangre fué tomada en ayunas; unas pocas después del desayuno habitual, el cual por lo que expondremos más adelante, no habría ocasionado variación alguna en el nivel del fibrinógeno.

Para el dosaje del fibrinógeno hemos empleado el método de Kjeldahl en la forma propuesta por Cullen y Van Slyke, es decir, determinando el nitrógeno en el coágulo de fibrina obtenido por recalcificación de 1 c. c. de plasma oxalato. Como catalizador del proceso de destrucción sulfúrica de la substancia a investigar hemos usado el oxalato de potasio (13).

El aparato de destilación lo hemos construido según el modelo de Michaelis que se encuentra en el libro de Corona (13) al que agregamos un tubo de desagüe entre el embudo de introducción de las substancias a reaccionar y el generador de vapor de agua, como existe en el aparato de Parnas y Wagner. Esto evita desconectar el aparato para su limpieza después de cada análisis, pues ella se realiza en forma automática, debido a la aspiración que ejerce el generador de vapor una vez que se ha suprimido el calentamiento.

La determinación del amoniaco la hemos hecho por yodometría, agregando al destilado yoduro y yodato de potasio y titulando el yodo libre con tiosulfato de sodio N/100, en presencia de almidón como indicador. Este procedimiento ha sido hallado superior a la alcalimetría por DUMAZART (14) en su importante estudio sobre el submicrodosaje de nitrógeno en la materia orgánica por el método de Kjeldahl.

El factor usado para convertir el nitrógeno en fibrinógeno ha sido 6.25.

Agradecemos al Químico Sr. Carlos Mindreau por su colaboración en el desarrollo y comprobación del método de dosaje indicado y primeras determinaciones.

EL FIBRINOGENO DEL PLASMA AL ESTADO NORMAL

En 15 sujetos adultos de nuestro medio, aparentemente sanos, hemos obtenidos para el fibrinógeno del plasma un valor medio de 271 mi-

ligramos por ciento, con una desviación standard de 39.9, indicando que las variaciones normales se encuentran entre 190 y 350 mgs. %.

Como lo señalan HALE HAM y CURTIS (11), el estudio de la concentración normal de fibrinógeno del plasma requiere una estricta selección de los sujetos, debido a que aún los procesos infecciosos más ligeros determinan una significativa elevación del nivel de esta proteína. Este fenómeno y la deficiencia de algunas técnicas de dosaje, serían los responsables de la variación que se constata en los valores encontrados en la literatura. El cuadro N° 1 — la mayor parte de cuyos datos son los consignados en el importante trabajo de los investigadores citados como resultados que merecen tomarse en consideración — demuestra que las cifras halladas por nosotros difieren poco de valores obtenidos en el extranjero, siendo casi idénticas a las de Gram.

CUADRO N° 1
VALORES NORMALES DE FIBRINOGENO DEL PLASMA

AUTOR	Nº de sujetos	Fibrinógeno (mgs. %)	
		P. medio	Variaciones normales
Gram (11)	25 hombres	270	200 — 360
	25 mujeres	290	210 — 380
Starlinger y Winands (11)	1 hombre	250	220 — 360
	15 mujeres		
Gilligan y Ernstene (11)	25 hombres	250	200 — 310
	12 mujeres		
Hale Ham y Curtis (11)	19 hombres	250	190 — 330
	9 mujeres	250	220 — 290
Wiener y Wiener (17)	Hombres	250	220 — 280
	Mujeres	280	250 — 330
Trevorrow, Keser, Patterson y Hill (18) . .	123 hombres	201	
	136 mujeres	218	

Varios investigadores han observado que el nivel del fibrinógeno del plasma es relativamente constante durante el estado de salud (11), no habiendo tampoco variación significativa después de las comidas, de cortos períodos de ayuno o de un ejercicio moderado (11).

FOSTER y WHIPPLE (15) y VARS (16) han demostrado en el perro, que dietas ricas en proteínas animales determinan un aumento en la tasa de esta substancia, en tanto que con una alimentación a base de carbo-

hidratos o grasas ocurre una variación inversa. En el hombre una dieta con alto tenor de proteínas produce también un incremento de la cifra de fibrinógeno, pero es moderado, no sobrepasando esta última los límites normales de variación (11).

EL FIBRINOGENO DEL PLASMA EN LA ENFERMEDAD DE CARRION

Como valor medio de 31 determinaciones de fibrinógeno en el plasma sanguíneo de 17 enfermos carriónicos, correspondientes a las diversas etapas del proceso, hemos hallado 507 miligramos por ciento. Esta cifra comparada con el promedio normal (271 mgs. %), expresa, de una manera general, que en la Enfermedad de Carrión esta proteína sanguínea se presenta marcadamente incrementada (cuadro N° 2).

Separando nuestras observaciones según la fase evolutiva de la enfermedad, tenemos como resultado que la alteración constatada en el fibrinógeno corresponde a la fase de anemización, con parasitismo eritro-

CUADRO N° 2

EL FIBRINOGENO DEL PLASMA (mgs. %) AL ESTADO NORMAL Y EN LA ENFERMEDAD DE CARRION

	Nº de observaciones	Media ± E. P.	Desviación standard ± E. P.	Coefficiente de varia- ción (%)	Variaciones externas
Estado normal .	15	271 ± 7.2	39.9 ± 7.5	14.7	201 — 350
Enfermedad de Carrión . . .	31	507 ± 19.3	159.2 ± 13.6	31.4	297 — 840

cítico positivo (fase hemática de Weiss), en tanto que durante la de remisión su nivel tiende a regresar a la normalidad (cuadro N° 3). Cuatro observaciones pertenecientes a sujetos en plena erupción de verrugas, que no habían pasado por la etapa de anemia aguda, nos dan un promedio ligeramente superior al normal (335 mgs. %).

Es sabido que con gran frecuencia el curso de la Anemia Grave de Carrión se complica con la implantación de una infección intercurrente, a la que es imputable es alto grado de mortalidad que existe en esta forma clínica de la Enfermedad de Carrión (1), (19), (20). Se sabe también que en muchas infecciones se ha señalado un incremento del fibrinógeno del plasma (11). Por consiguiente, para hacer responsable al

proceso carriónico del fenómeno constatado, se impone un análisis de nuestros casos desde este punto de vista.

De los 12 enfermos cogidos en plena fase anemizante, con bartone-llas en los hematíes, sólo 2 podemos considerar como casos puros (Nos. 3 y 7). En los 9 restantes la complicación, sospechada clínicamente, fué confirmada en la mayor parte por el laboratorio o el protocolo de autopsia (infección a paratífico β , disentería amebiana, paludismo, bronconeumonia).

En el caso N° 3 la única determinación de fibrinógeno que nos fué posible realizar, debido a su muerte súbita ocurrida el mismo día de ésta, teniendo 1.62 mills. de eritrocitos por mm^3 y 94 % de ellos parasitados,

CUADRO N° 3

EL FIBRINOGENO DEL PLASMA EN LA ANEMIA GRAVE DE CARRION

	N° de ob- servaciones	Eritrocitos (mills. por mm^3)	Leucocitos (por mm^3)	Fibrinógeno (mgs. %)	Variaciones externas
	PROMEDIOS				
Fase Anemizante	21	1.50	11.300	584	388 — 840
Fase Regenerati- va	6	2.63	7.750	361	297 — 455

arrojó 776 mgs. %, cifra que indica un marcado aumento de esta substancia. Si bien su inesperado deceso no dió lugar a descartar mediante el laboratorio una infección concurrente, el resultado del examen anatómo-patológico corresponde a los casos puros de Anemia Grave de Carrión.

El estudio de caso N° 7 tuvimos la suerte de iniciarlo teniendo el enfermo un grado mediano de anemia con un parasitismo hemático de regular intensidad y de poder continuarlo hasta su restablecimiento completo desde el punto de vista clínico (cuadro N° 4). La desaparición de los gérmenes de los hematíes circulantes (al examen directo) fué seguida de una *crisis reticulocitaria*, incrementándose la cifra globular en forma acelerada hasta alcanzar los 3 mills. por mm^3 . El ligero grado de anemia que indica el último recuento, de acuerdo con lo demostrado

por HURTADO (4), sería aparente debido a un aumento del volumen plasmático. Como ha sido señalado en los casos libres de infección intercurrente, después de la desaparición del parasitismo hemático los síntomas de infección cesaron y el enfermo entró en convalecencia.

Como puede verse en el cuadro N° 4, la concentración de fibrinógeno estaba también fuertemente elevada en la fase anemizante, guardando al parecer relación con la intensidad del parasitismo globular. Durante la recuperación sanguínea su nivel disminuyó progresivamente entrando en los límites de variación normal cuando la cifra de eritrocitos todavía no había alcanzado los 4.00 mills.

CUADRO N° 4

VARIACIONES DEL FIBRINOGENO DEL PLASMA EN UN CASO DE ANEMIA GRAVE DE CARRION (N° 7) LIBRE DE INFECCION INTERCURRENTE

Fecha	Eritrocitos (mills. por mm ³)	Reticulocitos (por mm ³)	Leucocitos (por mm ³)	Eritrocitos parasitados (%)	Fibrinógeno (mgs. %)	Reacción de van den Bergh	
						Indirecta	Directa
6-5-41	2.40	0	8.900	40.0	743	+++	—
13-5-41	0.95	49.400	16.000	17.2	586	++	—
20-5-41	1.74	250.500	8.100	0	455	+	—
1-6-41	3.18	0	8.600	0	358	+	—
16-6-41	3.89	0	9.200	0	323	—	—

En algunos de los casos complicados los primeros síntomas del proceso intercurrente aparecieron días después de haber iniciado su estudio. Esto ocurrió en forma evidente en los casos 5 y 13 que presentaron disentería amebiana. En el cuadro N° 5 puede observarse que en ambos casos, con un grado intenso de anemia y bartonellas en los hematíes, el fibrinógeno estaba marcadamente aumentado sobre todo en el N° 13 que tenía 840 mgs. %. La implantación del cuadro disentérico que tuvo lugar cuando la intensidad del parasitismo hemático disminuía, indicando que la fase anemizante estaba próxima a terminar, fué acompañada de un ligero incremento del fibrinógeno en el caso 5 y de una disminución pero permaneciendo siempre muy elevado sobre el nivel normal en el N° 13. Este último enfermo falleció días más tarde, en cambio en el

Nº 5, venciendo al proceso intercurrente, entró en convalecencia y, como puede verse en el cuadro correspondiente, el fibrinógeno había regresado ya a una concentración normal cuando el número de hematies era sólo de 2.14 mills. por mm³. Negándose a un nuevo examen abandonó el hospital clínicamente restablecido.

En el enfermo Nº 6, cuyo desenlace fatal se debió a una bronconeumonia, que se presentó también cuando el parasitismo hemático estaba por desaparecer y los escasos gérmenes, en su mayoría cocoides, se hallaban en los microcitos, el incremento del fibrinógeno que mostró el primer examen se intensificó una vez establecido el proceso concurrente.

CUADRO Nº 5

VARIACIONES DEL FIBRINOGENO DEL PLASMA EN DOS CASOS DE ANEMIA GRAVE DE CARRION COMPLICADOS CON DISENTERIA AMEBIANA

Fecha	Eritrocitos (mills. por mm ³)	Reticulocitos (por mm ³)	Leucocitos (por mm ³)	Eritrocitos parasitados (%)	Fibrinógeno (mgs. %)
CASO Nº 5					
11-8-40	1.60	12.800	4.500	14.0	507
17-8-40	1.23	59.000	5.760	Muy escasos	560
4-9-40	2.14	4.200	8.200	0	297
CASO Nº 13					
15-7-41	1.16	46.400	12.200	48.0	840
19-7-41	1.06	180.200	19.600	26.0	787
26-7-41	0.98	131.300	36.200	2.6	630

Falleció el día 29.

DISCUSION

Los resultados expuestos en los párrafos anteriores demuestran que en la Anemia Grave de Carrion el fibrinógeno del plasma está fuertemente aumentado durante la fase de atemización — con parasitismo eritro-

cítico positivo — y que su nivel disminuye progresivamente en la de remisión, entrando en los límites de variación normal antes que la cifra de hematies.

El incremento del fibrinógeno del plasma es una reacción del organismo a una variedad de estímulos nocivos : infecciones agudas o crónicas, destrucción de tejidos ya traumática, química o neoplásica, inyección de proteínas extrañas, pequeñas dosis de venenos hepáticos, lesión por los rayos Roentgen. Sería comparable a otras reacciones inespecíficas como fiebre, leucocitosis, etc. (11).

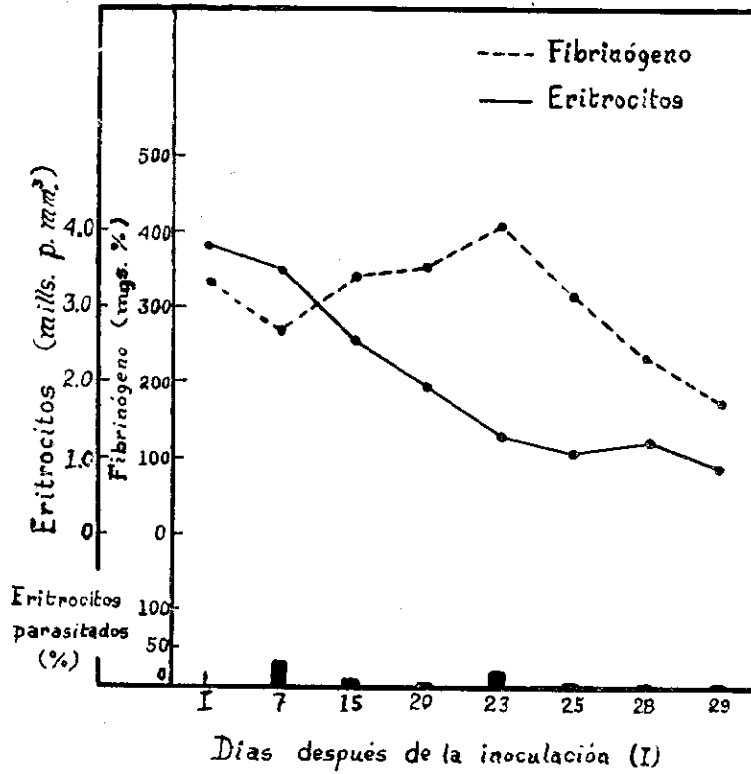
En los procesos infecciosos las variaciones en la concentración del fibrinógeno son independientes de los cambios de la temperatura. Se presenta marcadamente elevado en procesos infecciosos apiréticos y en cambio no se ha encontrado variación alguna en sujetos con fiebre artificial. Por lo tanto, la fiebre *per se* no sería la causa de su aumento constatado en muchas enfermedades febriles. Incremento de fibrinógeno y fiebre serían producidos por factores comunes inherentes al proceso infeccioso (11).

En casos de Anemia Perniciosa no tratados y libres de toda complicación, el fibrinógeno ha sido hallado bajo lo normal en unos y normal en otros. Durante la remisión inducida por la terapia hepática, su nivel no se modifica si la dieta es deficiente en proteínas y aumenta de valores subnormales a normales cuando el sujeto ingiere una cantidad determinada de tales sustancias (11). Según los autores estas observaciones demostrarían que la anemia en sí no tiene acción alguna sobre el fibrinógeno del plasma, dependiendo los bajos valores hallados en estos casos del estado de deficiencia nutritiva en que se encontraban. En presencia de una infección los sujetos con Anemia Perniciosa reaccionan como las personas normales (11).

Relacionando ahora nuestros resultados en la Enfermedad de Carrion con los datos aportados por la literatura, nos parece que podemos señalar a la infección bartonelósica como el principal agente causal del incremento del fibrinógeno que hemos constatado en este proceso.

Como ya hemos indicado al comienzo de este trabajo, el origen hepático del fibrinógeno del plasma es hoy un hecho no discutido. En el animal de experimentación la lesión extensiva del hígado producida por venenos hepáticos o la hepatectomía determinan una caída en el nivel de esta sustancia. En casos humanos de atrofia amarilla aguda, cirrosis, hepatitis de diverso origen, con gran destrucción del parénquima hepático, el fibrinógeno del plasma se encuentra disminuido o no se observa la usual respuesta frente a una infección (11).

Pero, si bien la lesión extensiva del hígado inhibe la producción de esta proteína, la lesión moderada la estimula. Experimentalmente ha sido demostrado por Foster y Whipple (21) y otros y clínicamente un incremento del fibrinógeno del plasma se observa en casos de icteria obstructiva, ciertas hepatitis, congestión pasiva, etc. (11).



Perro esplenectomizado inoculado con Bartonella canis. Muestra una caída del nivel del fibrinógeno del plasma al final del proceso anemizante.

En la Enfermedad de Carrión se ha señalado lesiones anatómicas del hígado durante la etapa de anemia severa (1-2), (3). De acuerdo con lo expuesto en el acápite anterior, éstas pueden constituir otro factor causal de la alteración que hemos constatado en el fibrinógeno, cuya acción se sumaría a la de la noxa infecciosa en un determinado momento de la evolución de la enfermedad.

En algunos perros jóvenes esplenectomizados infectados con *Bartonella canis*, hemos podido constatar una caída del nivel del fibrinógeno a valores marcadamente subnormales al final de la fase anemizante, pocos días antes de la muerte. Este fenómeno estaría en relación con la mayor gravedad de la lesión hepática que exhiben estos animales comparada con la de los enfermos carriónicos, hecho señalado por Weiss (3) y de acuerdo con los resultados de nuestras previas investigaciones sobre el nitrógeno amínico del plasma, la glicemia y la bilirrubinemia (6-22-3), las cuales han demostrado un mayor compromiso funcional del hígado en la Bartonellosis experimental del perro (perros jóvenes) que en la humana.

La capacidad de reserva del hígado referente a la producción de fibrinógeno parece ser una de las mayores. Smith, Warner y Brinkhous (23) han demostrado que en la lesión experimental de este órgano por el cloroformo, la formación de protrombina es más fácilmente comprometida que la del fibrinógeno. Mediante la hepatectomía parcial Wagner (24) ha hecho esta misma constatación; la reducción de la función hepática suficiente para producir un decrecimiento de la protrombina del plasma, no lo es para reducir el fibrinógeno. Esto explicaría el hecho que en la Anemia Grave de Carrión el hígado responda en todo momento con una sobreproducción de fibrinógeno existiendo signos que indicarían el compromiso de otras funciones. Un frecuente estado de hiperbilirrubinemia, a veces muy marcado, ha sido señalado por Hurtado (4) y Guzmán Barrón (25), Merino constató una disminución de la seroalbúmina (5) y nosotros hemos hallado en algunos casos un incremento del nitrógeno amínico del plasma y de la orina (26).

CONCLUSIONES

1. En hombres normales de nuestro medio el fibrinógeno del plasma determinado por el método de Kjeldahl tiene un valor medio de 270 mgs. % y los límites de variación son 190 y 350 mgs. %.
2. En la Enfermedad de Carrión el nivel del fibrinógeno del plasma está fuertemente elevado en la fase anemizante regresando a la normalidad durante la remisión.
3. La infección bartonelósica sería el principal agente causal del incremento del fibrinógeno constatado en los enfermos carriónicos.
4. En la Anemia Grave de Carrión el hígado responde en todo momento con una sobreproducción de fibrinógeno al estímulo de la infección.

SUMMARY

1. In normal men in our environment the fibrinogen of the plasma determined by Kjeldahl's method has an average value of 270 mgs. % and the variation limits are 190 and 350 mgs. %.
2. In Carrion's disease the level for fibrinogen of the plasma is strongly high in the anemic phase coming back to normality during the remission.
3. The bartonellosic infection would be the main agent of causation of the increase of fibrinogen verified in chronic patients.
4. In Carrion's Severe Anemia the liver responds always with an over production of fibrinogen to the stimulus of the infection.

BIBLIOGRAFIA

1. P. WEISS : *Hacia una concepción de la Verruga peruana*. Tesis, Lima, 1927.
2. P. WEISS & J. PONS : *Actualidad Médica Peruana*, t. 4, Nº 6, p. 179, 1938.
3. D. MACKEHENIE : *Mesénquima y Enfermedad de Carrion*. Lima, 1930.
4. A. HURTADO, J. PONS & C. MERINO : *La anemia de la Enfermedad de Carrion*. Lima, 1938.
5. C. MERINO : *Las seroproteínas en la Enfermedad de Carrion*. Tesis, Lima, 1939.
6. J. PONS & O. URTEAGA : *Acts. Acad. Cien. Ex. Fis. y Nat. de Lima*, t. 2, p. 95, 1939.
7. M. DOYON : *Comp. Rend. Soc. Biol.*, t. 58, p. 30, 1905 (citado por 11).
8. G. H. WHIPPLE & S. H. HURWITZ : *Journal of Experimental Medicine*, t. 13, p. 136, 1911 (citado por 11).
9. C. S. WILLIAMSON & F. C. MANN : *American Journal Physiology*, t. 65, p. 267, 1923 (citado por 11).
10. D. R. DRURY & PH. D. McMASTER : *Journal Experimental Medicine*, t. 50, p. 569, 1929.
11. TH. HALE HAM & C. CURTIS : *Medicine*, v. 17, p. 413, 1938.
12. C. LIAN & P. FRUMUSAN : *La Presse Medicale*, v. 20, p. 369, 1938.

13. L. CORONA : *Tratado de Química Normal y Patológica de la Sangre*. Santiago de Chile, 1940.
14. C. DUMAZERT : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. 20, p. 1405, 1938.
15. D. P. FOSTER & G. H. WHIPPLE : *Am. J. Physiol.*, t. 58, p. 379, 1922 (citado por 11).
16. H. M. VARS : *Am. J. Physiol.*, t. 93, p. 554, 1930.
17. H. J. WIENER & R. E. WIENER : *Arch. Int. Med.*, t. 46, p. 236, 1930.
18. V. TREVORROW, M. KASER, J. PATON PATTERSON & R. M. HILL : *J. Lab. and Clin. Med.*, t. 27, p. 471, 1942.
19. J. JIMENEZ FRANCO : *Rev. Estud. Med.*, t. 3, 1938.
20. V. ALZAMORA : *An. Fac. de Med.*, t. 23, p. 9, 1940.
21. D. P. FOSTER & G. H. WHIPPLE : *Am. J. Physiol.*, t. 58, p. 407, 1922 (citado por 11).
22. J. PONS M. : *An. Fac. de Cien. Méd.*, t. 25, p. 261, 1942.
23. H. P. SMITH, E. D. WARNER & K. M. BRINKHOUS : *J. Exper. Med.*, t. 64, p. 801, 1937.
24. E. D. WARNER : *J. Exper Med.*, t. 68, p. 831, 1938.
25. A. GUZMAN BARRON : *La Crónica Médica*, t. 43, p. 128, 1926.
26. J. PONS M. : Observaciones inéditas.