

## *Valor diagnóstico de la reacción Sellek-Frade en las afecciones hepatobiliares*

Por los Dres.:

TITO H. CELSI Y ANGEL B. TREVISAN

En la V Convención Bianual de la Sociedad Cubana de Médicos Laboratoristas Clínicos efectuada en La Habana en diciembre de 1955, los Dres. Sellek y del Frade comunicaron los resultados de una nueva reacción de labilidad sero-coloidal, por ellos ideada, que presentaba una utilidad práctica en el diagnóstico de ciertas enfermedades hepáticas. Señalaron, en forma conceptual, que el agregado de una solución apropiada de acetato de cobre al suero de pacientes con determinadas afecciones hepáticas producía un grado variable de turbiedad, que llegaba a veces a la flocuación en las reacciones muy intensas; los sueros de individuos normales en las mismas condiciones, en cambio, producían poca o ninguna turbiedad. A partir de entonces la práctica de dicha reacción se generalizó en toda Cuba y otros países americanos. A toda la experiencia acumulada en estos últimos años en la realización de esta prueba, deseamos agregar la nuestra basada en la ejecución de la misma en numerosos sujetos normales, pacientes con afecciones hepatobiliares y otras enfermedades diversas.

### MATERIAL Y METODO

Hemos realizado la prueba en un total de 259 casos entre pacientes inter-

nados en las salas V y VII del Hospital de Clínicas y concurrentes al consultorio externo de Hepatología de la 1.ª Cátedra de Clínica Médica. La clasificación de los mismos en normales, pacientes con enfermedades hepatobiliares y con otras afecciones no hepatobiliares, se ha efectuado de acuerdo a los datos aportados por la clínica, el examen funcional hepático determinado por el hepatograma, el sondeo duodenal y en varios casos la anatomía patológica y el resultado de la intervención quirúrgica. En los enfermos hepatobiliares se hizo el estudio comparativo de la reacción del acetato de cobre con las otras pruebas de labilidad sero-coloidal practicadas: reacción del timol de MacLagan, sulfato de zinc de Kunkel y sulfato de cadmio de Wuhmann y Wunderly.

Método Standard: Reactivos: 1º) Solución stock de acetato de cobre: la preparamos disolviendo 100 mg. de acetato de cobre químicamente puro en 250 ml. de agua bidestilada. Sellek y Frade disuelven 200 mg. de acetato de cobre en 500 ml. de agua bidestilada. Esta solución es muy estable y guardada en refrigerador se conserva por tiempo indefinido. Nosotros preferimos renovarla aproximadamente cada 30 días. 2º) Solución reactivo de acetato de cobre: En un balón graduado de 100 ml. se colocan 2.5 ml. de la solución stock y se completa hasta la marca de 100 ml. con agua bidestilada. Esta so-

\* Reproducido de la "Prensa Médica Argentina", Vol. XLVIII, No. 1, Enero 6 de 1961, Pág. 19.

lución debe prepararse cada vez que se efectúe la prueba.

**Procedimiento:** Se coloca en un tubo de ensayo limpio 12 ml. de la solución reactivo. Se añade 0.2 ml. de suero fresco del paciente, se agita suavemente y se deja reposar por espacio de 5 minutos. Sellek y Frade utilizan 6 ml. de la solución reactivo y 0.1 ml. de suero. El resultado de la reacción se interpreta como negativo cuando el líquido del tubo permanece límpido o muestra sólo una ligera turbiedad. Es positiva; en cambio, cuando la turbiedad es discreta o intensa, llegando en los grados mayores de positividad a la floculación. El grado de positividad puede expresarse de + a + + + +, de acuerdo con lo expuesto. Nosotros hemos efectuado en todos los casos la determinación cuantitativa, mediante la lectura de los resultados en el colorímetro fotoeléctrico Crudo Camaño, con filtro rojo No. 67, y utilizando como testigo la solución reactivo de acetato de cobre. Los resultados son expresados en unidades de turbiedad de acetato de cobre, de acuerdo con la misma escala que Shank y Hoagland utilizan para la reacción del timol de MacLagan.

## RESULTADOS

**Normales:** Consideramos como tales a las pruebas realizadas en personas sanas, sin antecedentes hepatobiliares, con hepatograma normal, y en pacientes con afecciones diversas no hepatobiliares y sin alteraciones en el hepatograma. Se efectuaron en 90 casos, 63 de consultorio externo y 27 internados, pertenecientes al sexo masculino en 55 casos y al femenino en 35, cuyas edades variaron entre 18 y 69 años. Sus valores límites oscilaron entre 0.2 y 4.8 unidades turbidométricas, con un valor promedio de 2.6 unidades. No hubo

mayor diferencia entre las cifras de ambos sexos: masculino 0.2 a 4.8 como valores límites y 2.5 valor promedio, y femenino 1.1 a 4.8 como límites y 2.8 de promedio.

**Enfermedades hepatobiliares, Hepatitis:** Se practicó la reacción en 36 casos. Sus valores límites fueron 4.6 y 18.5 unidades y el valor promedio 8.5. Resultó normal en la prueba en un solo caso y positiva en los 35 restantes o sea en el 97.2 por ciento de los mismos. En igual número de casos, la positividad de las otras reacciones fue la siguiente: reacción del timol de MacLagan en 36 casos (100%), reacción de sulfato de zinc de Kunkel en 33 casos (91.6%) y reacción de sulfato de cadmio de Wuhrmann y Wunderly en sólo 13 casos (36.3%).

**Cirrosis:** Fue efectuada la prueba en 49 casos. Las cifras límites fueron 4.1 y 25.5 unidades y el valor promedio fue de 11.7 unidades. Fue positiva la prueba en 48 casos y normal solamente en uno. El porcentaje de positividad resultante 98%, fue sólo superado por el de la reacción de sulfato de zinc 100% (49 casos positivos), mientras que la del timol fue de 91.8 por ciento (45 casos positivos) y el del cadmio 83.7 por ciento (41 casos positivos).

**Ictericia obstructiva no complicada. Litiasis vesicular:** Denominamos así a la ictericia obstructiva pura, sin afección biliar ni daño parenquimatoso hepático secundario. En los 14 casos en que fue realizada se obtuvo una cifra promedio de 2.2 unidades, con valores límites de 0.7 y 4.7 unidades. Por lo tanto se constató la normalidad de la reacción en el 100 por ciento de los casos, mientras que las reacciones del timol y del sulfato de zinc fueron normales en el 85.7 por ciento (2 resultados positivos) y la reacción del cad-

mio en el 57.1 por ciento (6 resultados positivos).

Ictericia obstructiva complicada. Colangiohepatitis. Se trata de ictericia obstructiva, en las cuales la afección de las vías biliares o la afección parenquimatosa hepática de grado variable, configuran una seria complicación. En los 16 casos en que se realizó la prueba las cifras oscilaron entre 2.6 a 15.2 unidades, con un promedio de 8.8. U. Resultó normal en 2 casos y positiva en 14, o sea, en el 87.5 por ciento. Igual porcentaje de positividad se obtuvo en la reacción del sulfato de zinc, siendo mayor en cambio con la reacción del timol 93.7 por ciento (positiva en 15 casos) y menor con la reacción del cadmio 68.7 por ciento (positiva en 11 casos).

Enfermedades no hepatobiliares: En 54 pacientes internados en las salas V y VII del Hospital de Clínicas con diversas afecciones inflamatorias, infecciones degenerativas, neoplásicas, etc., sin aparente compromiso hepatobiliar, pero con alteraciones del equilibrio serocoloidal, ya sea por disminución de las albúminas, aumento de las globulinas o ambas a la vez, la prueba del acetato de cobre resultó positiva en grado variable en la mayor parte de los casos, al igual que las otras reacciones practicadas. Hace excepción el síndrome nefrótico, que en los 7 casos que figuran en el cuadro, la reacción del acetato de cobre resultó constantemente negativa, comportándose en forma análoga a las reacciones del timol y sulfato de zinc, siendo en cambio la reacción del cadmio fuertemente positiva en la totalidad de los mismos.

#### COMENTARIO:

La prueba del acetato de cobre de Sellek y Frade constituye, por su sen-

cillez, practicabilidad y sensibilidad, un método útil en la detectación de los casos de daño hepatocelular, que se manifiestan por alteraciones del equilibrio serocoloidal. Por electroforesis se ha demostrado que el mecanismo de la positividad de la prueba obedece a un aumento de las globulinas principalmente de la fracción gamma que está elevada en el 100% de los pacientes, a una disminución de la albúmina en el 66.6% y a veces a una ligera elevación de la beta-globulina en el 16 por ciento de los casos.

En las hepatitis la reacción del acetato de cobre resultó positiva en el 97.2 por ciento, de los casos, mientras que la reacción del timol lo fue en el 100%, la del sulfato de zinc en el 91.6% y la del sulfato de cadmio solamente en el 33.3%. El grado de positividad fue variable en los diversos casos y según el período evolutivo de la afección en que fue practicada. Durante el período de estado o período icterico las cifras de la reacción fueron en general elevadas al igual que la reacción de MacLagan y Kunkel-zinc. En el comienzo de la convalecencia, cuando la ictericia inicia su curva descendente, las cifras de la reacción del acetato de cobre disminuyen rápidamente, mientras que aún las de la reacción del timol y sulfato de zinc se mantienen elevadas. Resulta así que la reacción del acetato de cobre es la primera en hacerse negativa, hecho de valor pronóstico favorable. La persistencia de la positividad de la prueba, en cambio, en pleno período de convalecencia, nos indica que la restitución del daño hepatocelular no se efectúa en forma satisfactoria, y que nos hallamos frente a una forma de evolución prolongada o crónica. La positividad de la reacción del timol en las mismas circunstancias no tiene el mismo valor pronóstico, pues frecuentemente la halla-

mos por encima de sus cifras normales al final del período de convalecencia, siendo la última de las reacciones que se negativiza en los casos de evolución favorable.

En las cirrosis, la prueba fue positiva en el 98% de los casos. Esta positividad sólo fue superada por la reacción del sulfato de zinc 100%, en tanto que la reacción del timol fue del 91.8% y la del cadmio el 83.7%. Sellek y Frade relatan una positividad del 100% en un número reducido de casos, solamente 10. En la mayor parte de los pacientes portadores de cirrosis la intensidad de la prueba fue superior a aquellos afectados de hepatitis. El grado de turbiedad de la reacción en diversas determinaciones en el curso de la enfermedad, constituye un elemento de valor para el pronóstico y evolución de la misma.

En las ictericias obstructivas no complicadas hemos hallado valores normales de la reacción en el 100% de los casos, resultando superior a este respecto a las reacciones del timol y sulfato de zinc que fueron normales en el 85.7% y a la del cadmio en el 57.1%. De acuerdo a estas comprobaciones se deduce que la prueba del acetato de cobre es la de mayor utilidad dentro de las reacciones de labilidad serocoloidal, para el diagnóstico diferencial de las ictericias. Por otra parte el hallazgo en las ictericias obstructivas de una prueba positiva constituye una firme presunción de una complicación de la misma. En nuestra casuística hallamos la reacción del acetato de cobre positiva en el 87.5% de los casos de ictericia obstructiva complicada.

Una reacción de acetato de cobre positiva no indica en todos los casos daño hepatocelular. Diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas, degenerativas, neoplásicas, etc., presentan una prueba positiva en grado variable que traducen

la pérdida del equilibrio coloidal del suero sanguíneo, debido a las alteraciones de la albúmina y diversas fracciones de globulinas.

#### RESUMEN

Se ha efectuado la prueba del acetato de cobre de Sellek-Frade en un total de 259 casos entre pacientes internados en las salas V y VII del Hospital de Clínica de la Facultad de Medicina de Buenos Aires y del consultorio externo de Hepatología anexo.

Se describe someramente el procedimiento de la reacción, cuyos resultados se expresan en unidades turbidométricas. En 90 sujetos normales, los valores de la reacción oscilaron entre 0.2 y 4.8U., con un valor promedio de 2.6U.

La positividad de la prueba, o sea valores por encima de las cifras normales, es debido a un aumento de la gammaglobulina que está elevada en el 100% de los pacientes, a una disminución de la albúmina en el 66.6% y en ocasiones a un leve aumento de la beta-globulina en el 16% de los casos. Se obtuvo una reacción positiva en el 97.2% de 36 casos de hepatitis y en el 98% de 49 casos de cirrosis. En 14 casos de ictericia obstructiva no complicadas se hallaron cifras normales en el 100%, mientras que en 16 casos de ictericia obstructiva complicada la prueba fue positiva en el 87.5%. Es la prueba de mayor valor, entre las reacciones de labilidad serocoloidal, para el diagnóstico diferencial de las ictericias. No es específica de daño hepatocelular, pues enfermedades diversas que se acompañan de alteraciones proteicas que provocan la ruptura del equilibrio serocoloidal, presentan con frecuencia una reacción del acetato de cobre positiva.

La prueba del acetato de cobre de

Sellek-Frade por la sencillez y corto espacio de tiempo en su ejecución, por la estabilidad y larga conservación de los reactivos, sensibilidad para señalar daño hepatocelular o alteraciones del equilibrio serocoloidal en afecciones diversas no hepatobiliares, reúne las condiciones necesarias para ser incorporada con ventaja a la batería de las pruebas que componen el hepatograma.

#### SUMMARY:

The cooper acetate test of Sellek-Frade was performed, in 259 patients, part of whom were in-patients of ward V and VII of the Clinical Hospital of the School of Medicine of the University of Buenos Aires, while the rest was treated, in its annexed Out Patient Department for Liver Diseases.

A brief description of the technique of the reaction, the findings of which are expressed in turbidimetric units, is presented: In 90 normal subjects, its values varied from 0.2 to 4.8 units, the average being 2.6. The positivity of the reaction, i.e. higher values than the normal ones, is due to an increase of gamma globulin, found in 100% of the patients, a decrease of 66.5% of the albumins, and, sometimes a slight eleva-

tion of the beta globulins (16%). In 97.2% of the 36 patients with hepatitis, and, in 98% of 49 cases with liver cirrhosis, the reaction proved to be positive. In 14 patients with uncomplicated obstructive jaundice, normal figures were obtained in every instance, whereas 16 with complicated obstructive icterus, a positive reaction was noted, in 87.5%.

It is the most useful of the serocoloidal lability tests, for the differential diagnosis of the various types of jaundice. It is not specific of liver cell damage, as various, accompanied by protein alterations producing serocolloidal imbalance, the copper acetate reaction is often positive.

On account of its simplicity and rapid performance, the stability of its reagents, its sensitivity to liver cell damage or alterations of the serocolloid balance in disease without hepatobiliary troubles, the cooper acetate reaction of Sellek-Frade meets the necessary requirements for its useful inclusion in the battery of test, contained in the hepatogram.

Dr. Tito H. Celsi  
Díaz Vélez 4495  
Buenos Aires, Argentina.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.—Castillo, P. A., López Fernández, F. y Medina, D.: Nuestra experiencia en la prueba de Sellek-Frade en el diagnóstico de las hepatopatías. Rev. Conf. Méd. Panamer. Vol. V., No. 8, 279, 280, 1958.
- 2.—Kunkel, H. G.: Description of the zinc sulfate turbidity Test. Proc. Soc. Expr. Biol. y Méd., 66:217, 1947.
- 3.—MacLagan, N. F.: Thymol Turbidity Test. New indicator of Liver dysfunction. Brit. J. Exper. Path. 25:234, 1944.
- 4.—Sellek, A. y del Frade, A.: La nueva prueba turbidométrica del acetato de cobre como índice de disfunción hepática. Rev. Cubana de Laboratorio Clínico: Vol. X No. 1, 28, 1956.
- 5.—Sellek, A. y del Frade, A.: Serorreacción de turbidez y floculación del acetato de cobre para el diagnóstico de las hepatopatías. Prueba standard, cuantitativa y ultramicro-método. Rev. Conf. Méd. Panamer. Vol. V., No. 1, 15, 1958.
- 6.—Sellek, A. y del Frade, A.: Prueba Sellek-Frade para el diagnóstico de las hepatopatías. Rev. Conf. Méd. Panamer.: Vol.: V No. 11, 383-394, 1958.
- 7.—Shank, R. E. and Hoagland, C. L.: A Modified Method for the quantitative Determination of the Thymol Turbidity Reaction of the Serum. J. Biol. Chem., 162:133, 1946.
- 8.—Wuhrmann, F. y Wunderly Ch.: Las proteínas sanguíneas en el hombre. Ed. Cient. Méd. 1949.