

La prueba del acetato de cobre de Sellek-Frade en la esquizofrenia (22)

Por los Dres.:

EDMUNDO GUTIÉRREZ AGRAMONTE(23) PEDRO O.

HIERREZUELO GRAVERÁN(***) Y c. JOSÉ M.

MAGRIÑAT FERNÁNDEZ(***)

INTRODUCCION

Hace 39 años que fue reportado por primera vez por los investigadores italianos un trastorno de la función hepática en los esquizofrénicos, que se hizo patente al estudiar la respuesta leucopénica a la alimentación (Test de Widal) y por la desanimación de la glicina.

En 1938 *Quastel* y *Wales*, dos investigadores ingleses, aplicando a los esquizofrénicos el Test de Quick, que consiste en la unión del ácido benzoico con la glicina para formar el ácido hipúrico, encontraron una excreción muy baja de este ácido en el 100% de los enfermos catatónicos y en el 15% de los esquizofrénicos de otros tipos. Investigaciones ulteriores no pudieron confirmar los resultados de *Quastel* y *WaU's* en los catatónicos, pero sí se encontró un 15% de positividad en la mayoría de los grupos de esquizofrénicos en quienes se estudió la función hepática por este método.

Georgi y colaboradores en 1948 encontraron en sus pacientes esquizofrénicos de Zurich una baja excreción del ácido hipúrico; este trastorno era especialmente marcado en los casos agudos.

Ellos encontraron que generalmente se podía elevar la excreción de ácido hipúrico cuando se administraba simultáneamente glicina por vía oral. Esta observación que ha sido confirmada por *R. Levi*, *M. Savich* y *G. Malí Jürvemann* sugiere que los esquizofrénicos tienen un defecto en el metabolismo del nitrógeno, es decir una incapacidad para movilizar la glicina necesaria para la síntesis del ácido hipúrico. *Graetz* y colaboradores en Inglaterra han corroborado la existencia de un trastorno en el funcionamiento hepático en los esquizofrénicos usando el test de Quinck, pero especialmente en los casos crónicos.

Pero el test de Quick ya no es aceptado como un método correcto de conocer el funcionamiento hepático desde que se sabe que es afectado por cierto número de factores variables, incluyendo la función renal, el peso del cuerpo, la capacidad de absorción, el estado nutricional, la actividad muscular y por los factores emocionales. Además, en todo caso, sus resultados guardan muy poca correlación con los de la biopsia hepática. Sin embargo, a pesar de ello a uno le gustaría saber por qué los enfermos esquizofrénicos dan un resultado distinto de los normales cuando son sometidos a esta prueba.

22 Trabajo presentado en el XI Congreso Médico y VII Estomatológico Nacional, celebrado en La Habana del 23 al 26 de febrero de 1966. Mazorra, Habana, Cuba.

Graetz y colaboradores creen que el defecto en la excreción del ácido hipúrico por ellos encontrados se debe a trastornos endocrinos, ya que han observado que mediante la administración de ACTH se puede normalizar la excreción.

Por otra parte, *Fisher* y colaboradores han encontrado que, mediante la administración de glucosa, mejorando la alimentación, y administrando metionina, colina, inositol y complejo B se podía también aumentar la excreción del ácido hipúrico. Como quiera que se sabe que precisamente el estado nutricional es deficiente en los esquizofrénicos, ello puede ayudar a explicar porqué han obtenido distintos resultados los distintos investigadores.

También *G. Gazzate* en 1964 ha encontrado resultados positivos en un 66% de los esquizofrénicos usando la prueba de Sellek-Frade, del acetato de cobre.¹

El test de las turbidez del Timol y la prueba de cefalina-colesterol se han empleado también en la investigación de la función hepática de los enfermos esquizofrénicos pero con resultados contradictorios, pues si bien es cierto que algunos han reportado hallazgos negativos, otros han reportado resultados positivos en la forma catatónica de la esquizofrenia.--³

Con la prueba de la tolerancia de la fructuosa ha sucedido algo semejante.

El por qué se han producido estos hallazgos contradictorios es algo que todavía no está claro, máxime cuando se trata de investigadores de reconocida solvencia que trabajan en importantes centros, por los que primero cabe suponer que están trabajando con muestras o materiales diferentes. El grupo de pacientes esquizofrénicos investigados en diferentes centros, puede variar no solamente por el criterio de diagnóstico

para su selección, sino también, en cuanto a su dieta, actividades físicas, uso de psicofármacos, etc.

Actualmente hay pruebas de que las condiciones de hospitalización, etc., influyen en la obtención de resultados positivos en mayor cuantía, pero es indudable que todo parece apuntar a que en el grupo de verdaderos enfermos esquizofrénicos se encuentra cierto grado de insuficiencia hepática. A favor de esto están los hallazgos de *Gjessing* quien encontró fases recurrentes de insuficiencia hepática en los enfermos con catatonía periódica por él estudiados.

Pero nada indica que la insuficiencia hepática sea un factor primario y obligado en la esquizofrenia. Por otra parte el concepto de insuficiencia hepática es demasiado amplio. En el hígado existen numerosos sistemas enzimáticos y ellos pueden alterarse en forma diversa de modo que pueden funcionar normalmente ciertos sistemas y de un modo anormal otro u otros. Por ello actualmente no se puede excluir la hipótesis de que en la esquizofrenia pueda estar alterada alguna función hepática.

Por otra parte, numerosos investigadores han encontrado alteraciones en las albúminas plasmáticas. Entre ellos podemos citar a *Ambrosette* y colaboradores, *Scopa* y *Vertirá*, *Lipani*, *Contini*, *Cepulio*, *Takiuishi*, y muchos otros.¹ Ellos han reportado que las alteraciones que se observan en las proteínas plasmáticas en los enfermos esquizofrénicos consisten en general en una disminución de la albúmina con aumento de las globulinas y reducción e inversión de la relación albúmina-globulina. Todas estas alteraciones pueden condicionar como lo demostró *Nguyen-The-Minh*, la calidad positiva y la intensidad de la reacción de la prueba de Sellek-Frade.

MATERIAL Y METODO

Nuestra investigación ha consistido en realizar la prueba del acetato de cobre de Sellek-Frade a una muestra de control de 50 individuos normales y a 247 pacientes diagnosticados de equizo- frenia en el Hospital Psiquiátrico de La Habana. Es de señalar que en su gran mayoría se trata de enfermos crónicos, y que no se exigió ningún criterio de diagnóstico para la selección de los casos que por otra parte se tomaron al azar.

La técnica para esta reacción es la siguiente: se prepara una solución fundamental (0.20 gr. de acetato de cobre Merk en 500 cc. de agua bidestilada) y una solución de prueba (2.5 cc. de solución fundamental en 97.5 cc. de agua bidestilada). Se vierten 6 cc. de la segunda en una probeta, se añade 0.1 cc. del suero fresco a investigar, agitándose

Cuando la reacción es fuerte o muy fuerte la mezcla se vuelve instantáneamente opaca y la floculación se verifica en los minutos siguientes: ésta se puede apreciar fácilmente a simple vista por lo cual no es necesario el empleo del colorímetro.

Además, no es necesario que las soluciones utilizadas sean frescas; en efecto, en el refrigerador se mantienen inalteradas indefinidamente conservando su sensibilidad y proporcionando resultados uniformes.

Además del método standard arriba detallado, también existen para la realización de la prueba de Sellek-Frade, un método cuantitativo y un ultramicroscópico: este último se utiliza en los casos en los cuales es difícil obtener

ligeramente, y se lee después 5 minutos.

La reacción es negativa si el líquido se mantiene transparente o muestra una opacidad que no exceda de 4 unidades en relación con la unidad standard de Kingsburg utilizada en la prueba del timol de MacLagan; por el contrario, la reacción es positiva cuando se le agrega a la opacidad una floculación de intensidad variable. En los casos fuertemente positivos, si se deja reposar la solución a la temperatura ambiente por lo menos durante 18 horas se observa una precipitación completa y el líquido que sobrenada es claro. En los casos ligeramente positivos apenas se puede apreciar el precipitado. Naturalmente, pueden observarse todos los grados intermedios posibles de floculación, por lo cual la intensidad de la reacción se expresa convencionalmente como sigue:

Unidades de turbidez 4 +(débil)

+++r++++ (muy fuerte)
5—7 8-10 12 ó más

una cantidad suficiente de suero. Para la determinación cuantitativa se pueden emplear soluciones de cloruro de bario y leer en el fotocolorímetro o en el espectrofotómetro siguiendo las indicaciones de Shark y Heagland. Para efectuar según el ultramicroscópico, se vierten en una probeta de 3 x 10, 06 cc. de la solución de acetato de cobre, se agrega 0.01 cc. del suero a investigar y se lee igual que en la reacción standard.

Según *Sellek y Frade* la prueba de turbidez y floculación del acetato de cobre merece ser utilizada de rutina en el diagnóstico de las afecciones hepáticas, ya que, con respecto a las clásicas pruebas para determinar el estado coloidal del suero, tiene las siguientes ventajas: 1) estabilidad de las soluciones 2) sensibilidad y rapidez de realización; 3) posibilidad de empleo de tres métodos diferentes (standard, cuantitativo, ultramicroscopio); 4 costo muy reducido.

Según manifiestan los propios autores, la reacción del acetato de cobre se conduce en la práctica clínica, análogamente a la de Hanger y la del timol; el grado de la reacción positiva está estrechamente correlacionado con el estado de la afectación hepatocelular modificándose este grado de reacción paralelamente con cualquier cambio favorable que surja en el cuadro de la enfermedad. Además, la prueba es positiva en interés hepato-celulares, en los debidos a infecciones agudas y crónicas, siendo débilmente positivas en diversas enfermedades generales que afectan al hígado; en cambio es negativa en las hepatopatías tóxicas producidas por agentes químicos, en el suero de leucémicos y de sujetos sanos.

TABLA No. I *Clasificación de la población sometida a las pruebas del acetato de cobre.*

Grupo	Total	Mujeres	Hombres
Total	297	140	157
Normales	50	25	25
No normales	247	115	132

TABLA No. II *Positividad de los grupos sometidos a las pruebas del acetato de cobre.*

Grupos	Total	% Positivos	% Negativos
Total	297	43.0	57.0
Normales	50	14.0	86.0
No normales	247	49.0	51.0

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DEL ACETATO DE COBRE

En este trabajo que resume y expresa el resultado de 297 casos a los cuales se les aplicó la prueba del acetato de cobre y que las tablas No. I y II reflejan los resultados, el Dpto. de Investigaciones Psiquiátricas y el de Estadísticas Médicas han tratado de obtener inferencias válidas a un nivel de significación establecido previamente.

De la población

La muestra de los enfermos han sido obtenidas aleatoriamente utilizando las tablas de los números aleatorios y relacionadas con el consecutivo del historial clínico de cada caso, es de señalar la importancia que tiene esa población condicionada a un mismo régimen de dietas, hábitos, etc.

La muestra de los normales ha sido obtenida de personas que voluntariamente se han prestado a ella, no existiendo ninguna duda en cuanto al estado físico de las mismas.

Del método estadístico

En los resultados estadísticos obtenidos de la tabla II el Dpto. de Estadísticas Médicas decidió emplear el método del Chi Cuadrado para la prueba de hipótesis con 1 grado de libertad. El valor obtenido se halló en la tabla III de

R. A. Fisher Statistical Methods for Research Workers.

Hipótesis: $X^2 > X^2_{0.01}$ Hipótesis nula: $X^2 < X^2_{0.01}$ Nivel de significación < 0.01

TABLA No. III

Frecuencias obtenidas y frecuencias empleadas para el método Chi Cuadrado.

	Normales	No normales	Total
Positivos	7 (22)	121 (106)	128
Negativos	43 (28)	126 (141)	169
Total	50	247	297

$$P = \frac{21.98}{297} = 0.43$$

Fórmula empleada:

$$X^2 = \frac{\sum C_{ij}^2}{C_{ij}}$$

Signos:

N_{ij} = Frecuencias reales en las celdas.

C_{ij} = Frecuencias esperadas.

P = Proporción de los pasos positivos contra la población total = 0.43

El valor obtenido en esta prueba de hipótesis al nivel de significación < 0.01 es de $X^2 = 21.98$ superior al $X^2_{0.01}$ de 6.635, por lo cual se rechaza la Hipótesis Nula puesto que

$$21.98 > 6.635$$

y afirmamos que la prueba del acetato de cobre es altamente significativa al nivel de confianza señalado.

RESUMEN

Los autores han realizado la reacción del acetato de cobre de Sellek-Frade en un grupo de 247 enfermos esquizofrénicos crónicos del Hospital Psiquiátrico de La Habana, y han encontrado un 49% de positividad.

Por otra parte, en una muestra de control de 50 individuos normales sólo encontraron un 14% de positividad de la reacción de Sellek-Frade.

SUMMARY

The authors have performed the Sellek-Frade's copper acetate reaction in a series of 247 chronic schizophrenic patients from the Hospital Psiquiátrico de La Habana.

The findings were positive in 49% of the cases. In another control group of 50 healthy normal people, only 14% reacts in a positive way.

RESUME

Les auteurs ont réalisé la réaction du acétate de cuivre de Sellek-Frade á un groupe de 247 malades schizophréniques chroniques de El Hospital Psiquiátrico de La Habana, et ont trouvé un 49% de positivité.

Dans une autre épreuve de control á 50 individus normáis, ils ont trouvé seulement un 14% de positivité de la réaction de Sellek-Frade.

BIBLIOGRAFIA

- 1—Gazzato, G.: Reacción del acetato de cobre de Sellek-Frade en los esquizofrénicos. Rev. Hosp. Psiquiat. Habana. Vol. VI: 1, 74-88.
- 2—Richter, D.: Schizophrenia. Pergamon Press. London. 55-56. 1957.
- 3.—Bellack, L.: Schizophrenia. Logos Press. New York. 198-200. 1958.

Ya está impreso

EL CUARTO TOMO DE TEMAS DE LAS RESIDENCIAS

que contiene las tesis:

1. PENFIGOS: PENFIGO VERDADERO

por el Dr. Alfredo Abreu Daniel

2. ENFERMEDAD DE ADDISON

por el Dr. Bartolomé Arce Hidalgo

3. RETINOSIS PIGMENTARIA

por la Dra. Hilda Díaz Guerra

editado por el

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE CIENCIAS MEDICAS

Precio del ejemplar \$2.00

Este tomo puede ser adquirido en las librerías de L y 27, Vedado, "Lalo Carrasco", en el Hotel Habana Libre, en las principales librerías del interior de la República, o por correo en "La Moderna Poesía", Apdo. 605, La Habana, enviando el importe: \$2.00 y \$0.25 adicionales por ejemplar para el franqueo certificado.