

FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA

CATEDRA DE PEDIATRIA

Prof. Dr. Antonio Galdó Villegas

## Significación clínico-diagnóstica del «seromucoide» y «uromucoide» en la Patología Infantil

por

Francisco García Gallego

### HISTORIA DEL SEROMUCOIDE

Desde hace años, como después veremos, se conoce la existencia de una glicoproteína a la que se denominó seromucoide. Recientemente, con el nombre de mucoproteínas han sido estudiadas por WINZLER a base de la propiedad que tienen de permanecer en solución en ácido perclórico 0,75 molar, mientras que las restantes proteínas del suero precipitan. En paso posterior podemos hacer precipitar el seromucoide con ácido fosfotúngstico. Posteriormente, siguiendo el criterio de Winzler, se les ha denominado a las mismas «seromucoides».

Aunque la mayoría de las veces se pasa por alto en la literatura de este tipo, una de las valiosas aportaciones al estudio y aclaramiento de este tema, es la realizada por ZANETTI, en 1897 en el suero de un caballo normal, en el que estudia los distintos componentes y llega a la conclusión de la existencia de un glicoproteido especial, que por sus semejanzas con el ovomucoide le lla-

maría «mucoide del suero o seromucoide».

En 1948, WINZLER y BURK, estudiaron la fracción percloro y sulfosalicílico soluble de las proteínas del suero humano, encontrando partes iguales de glucosamina, galactosa y manosa. Estos estudios fueron de enorme repercusión, hasta el punto de que son el fundamento de las investigaciones que en la actualidad se realizan sobre estas sustancias.

Es con GREENSPAN con quien realmente adquiere el seromucoide aplicación química, dándonos idea del valor pronóstico y diagnóstico de algunos procesos. Aunque sea éste el promotor del seromucoide en la clínica, no podemos olvidar a WINZLER como iniciador.

### HISTORIA DEL UROMUCOIDE

Desde hace años se conoce que se eliminan por la orina una serie de compuestos —glicoproteínas y glucopéptidos— que se han designado con diferentes nombres y que nosotros, por sus propiedades de ser

perclorosolubles a una determinada concentración y precipitar con el ácido fosfotúngstico, semejante a la del seromucoide de Winzler, hemos llamado UROMUCOIDE.

NÖRNER, en 1943, fue el primero que demostró la presencia de carbohidratos unidos a las proteínas en la orina. BEAR, aisló una fracción glucopéptida de la orina de enfermos con quemaduras.

WALDRON, por cromatografía, llegó a la conclusión de que en la orina existe manosa, galactosa, glucosa, glucosamina y fucosa. BOURRILLON y KAPLAN, han separado materiales no dializables por fraccionamiento, usando concentraciones de etanol. Las precipitadas con bajas concentraciones de etanol contenían menos hidrocarbonados.

ODIN, en 1952, estudia la composición del mucoide de la orina humana normal, encontrando que contenía lo siguiente: Hexosa 6-8 por ciento, Hexosamina 6, 4-9, 4 por ciento, Acido Siálico 7, 3-9, 4 por ciento y una pequeña cantidad de fucosa.

HEEREMANS, en 1957 hizo un estudio comparativo de la reacción de Donaggio, con el diagrama electroforético de las proteínas, viendo que la reacción era positiva, en el caso que se eliminaba seromucoide y por lo tanto éste es el que produce el fenómeno de Donaggio.

P. DESGREZ y cols., estudiaron en 1960 las mucoproteínas urinarias precipitadas por alcohol en los enfermos litíasicos. I. BERGGARD, separa por ultrafiltración a baja presión tres fracciones de la orina; las dos últimas fracciones eran las ricas en mucopolisacáridos y glucoproteínas,

lo que indicaba que el tamaño de sus moléculas es más pequeño que el de las proteínas.

## ESTUDIO ANALITICO

Sabemos que el «seromucoide» es una entidad bioquímica que existe en el suero humano en cantidades apreciables y en cuya estructura bioquímica entran a formar parte una proteína y diferentes holo y heteroglúcidos (generalmente la hexosamina en cantidad superior al 4 por ciento), uniéndose entre sí por medio del llamado enlace «covalente», y cuya diferencia con el resto de las proteínas plasmáticas está en su cualidad de permanecer en solución —mientras el resto de las proteínas precipitan— al añadirle ácido sulfosalicílico, tricloroacético o perclórico.

A través de minuciosos estudios analíticos se ha podido comprobar que la parte proteica del seromucoide está estructurada a base de compuestos de tipo fenólico, cuyo representante genuino es la tirosina; de aquí que sea frecuente el determinar el seromucoide como tirosina. Entre las fracciones glicídicas se han ido aislando hexosas tipo galactosa y manosa, aminoazúcares como la hexosamina y derivados de los azúcares, como la fucosa y el ácido siálico. Cada uno de estos elementos los vamos a ir estudiando detenidamente a continuación.

1.—TIROSINA, representante de la porción proteica del seromucoide. Sabemos que por su naturaleza química se le podría clasificar dentro del grupo de los aminoácidos monoaminomonocarboxílicos isocíclicos o aromáticos, estando emparentada con la adrenalina, nor-adrenalina,

hormonas tiroideas, ad:enocromo, etcétera.

Su forma habitual de presentación es la forma L, y es componente de gran número de prótidos.

2.—HEXOSAS, contenidas en el seromucoide, las cuales están representadas, según hemos podido comprobar a lo largo del estudio histórico del seromucoide, por la galactosa y la manosa, presentándose en sus formas D y dando en la hidrólisis restos acetilados.

3.—HEXOSAMINAS, también denominadas aminoazúcares, son la fracción más importante, puesta de manifiesto por primera vez por ZANNETTI, correspondiendo a LEVENE los trabajos fundamentales de aislamiento y dosificación. Se representan en forma de glucosamina y galactosamina.

4.—ACIDO SIALICO o ácido neuráminico, es, por fin, el último componente carbohidratado del que nos ocupamos en su estudio analítico. Conocido también como el ácido N-metil neuramínico por BLIX y cols. (1952) para designar un compuesto de carácter ácido que aisló de la mucina de la glándula submaxilar del buey y que ODIN pudo aislar tres años después en material humano.

## MATERIAL Y METODOS

**MATERIAL.**—Disponíamos de todos los niños encamados en la Clínica de Pediatría del Hospital Clínico de la Facultad de Medicina que dirige el PROF. GALDÓ. Constando dicho servicio de una sala para niños, una para niñas, una para lactantes y, por fin, un centro de prematuros.

Con esto poseíamos el material humano necesario para realizar nuestros trabajos de investigación, con las consiguientes ventajas que supone el internado, sobre todo para seguir la evolución de los procesos y grupos de enfermos estudiados al hacer varias determinaciones, tanto del Seromucoide como de su eliminación urinaria, y la no menos importante de medir correctamente la diuresis.

Aunque el número de niños enfermos ha sido en total de 63, de ellos 25 con diversas clases de Infección Aguda, 19 de Infección Crónica, 7 de Fiebre Reumática y 12 de Tuberculosis; sin embargo, el número de estudiados ha ascendido a 78, habiendo eliminado a 15 por diversas causas. Esta cifra de 63 enfermos estudiados, dieron lugar a 78 determinaciones (63, más 15 realizadas para seguir la evolución de algunas enfermedades) de 8 fracciones (4 de suero y 4 de orina) cada una, ascienden a 624 valores. A cuya cifra hay que añadir 312 valores más de orina, ya que cada fracción va expresada en tantos por cien y en eliminación diaria.

Para estas determinaciones bioquímicas disponíamos del Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina, que es donde hemos llevado a efecto los trabajos.

## TECNICAS BIOQUIMICAS

**ASLAMIENTO DEL SEROMUCOIDE.**  
Paso general: El paso inicial se basa en la solubilidad del Seromucoide en ácido perclórico. Los 3 c.c. de suero obtenido dejando coagular espontáneamente la sangre y centrifugando a continuación se diluyen con 17 c.c. de solución salina fisiológica (cloruro sódico al 9/1.000) despro-

teinizando seguidamente por medio de 10 c.c. de solución 1,67 N de ácido perclórico. Dejando precipitar durante 24 horas y filtrando se obtienen unos 28 c.c. de un líquido completamente límpido.

#### DOSIFICACIÓN DE LAS FRACCIONES.

**TIROSINA.**—En el filtrado obtenido se indica anteriormente se evalúa el contenido proteico determinando cuantitativamente la tirosina por un método basado en la reacción de Folin-Ciocalteau, que se debe a los aminoácidos aromáticos tirosina y fenil-alanina. Previamente y en un paso común a la determinación de los constituyentes del Seromucoide se precipita el filtrado con ácido fosfotúngstico al 5 por 100. Después de dos horas se centrifuga durante 10 minutos, a 700 r. p. m. El precipitado se redisuelve en 4,9 c.c. de carbonato sódico al 8 por 100 hasta disolución total. Se añade 1 c.c. de reactivo de Folin-Ciocalteau.

A 1 c.c. del patrón de tirosina se añaden 4 c.c. de solución de carbonato sódico al 8 por 100 y 1 c.c. de reactivo de Folin. Al mismo tiempo se prepara un blanco con agua destilada. Después se calienta al baño-María y dejando enfriar. Lectura en el fotocolorímetro a onda de 580.

**HEXOSAS.**—Las hexosas (glucosa, galactosa y manosa) combinadas de manera compleja en el Seromucoide fueron valoradas utilizando la reacción rojo-violeta que dan estas sustancias con el reactivo de orcinol-sulfúrico. Este reactivo se prepara en el momento de su uso a partir de una solución concentrada de ácido sulfúrico, 8,25 c. c. con 1,1 c.c. de orcinol al 1,6 por 100.

El precipitado con fosfotúngsti-

co, obtenido como para la tirosina, se lava con alcohol etílico, se disuelve con 0,5 c. c. de carbonato sódico 0,5 N y 4,25 c.c. de reactivo de orcinol; de modo similar se preparan los tubos patrón de manosa-galactosa y después de tener los tubos al baño-María a 80 grados durante 20 minutos se colorimetra con onda de 540.

**HEXOSAMINA.**—Esta fracción la hemos valorado basándonos en el color violáceo producido por el reactivo de Ehrlich. Este reactivo se prepara disolviendo 0,2 g. de paradimetilaminobenzaldehído en 7,5 c.c. de ClH concentrado.

Se liberan las hexosaminas por hidrólisis con ClH 3 N, acetilando seguidamente con acetyl acetona en medio alcalino, con lo que se forman núcleos de oxazol, que son los que dan la reacción característica con el reactivo de Ehrlich. El color rosado que se produce, tanto en el tubo problema como en el patrón, es medido en el fotocolorímetro a onda 530.

**ACIDO SIALICO.**—Los diferentes tipos de ácidos neuramínicos dan un color violáceo con el reactivo de Ayala, o sea, una mezcla de ácido acético y sulfúrico al que se le añade difenilamina.

El ácido siálico se libera del Seromucoide precipitado, lavado y redisolto de manera análoga al proceder ya descrito por medio del ácido tricloracético al 5 por 100. En este caso es preciso preparar 2 tubos problema, uno con mezcla ácida y otro con el reactivo de Ayala. Asimismo se prepara un tercer tubo blanco con 1 c.c. de ácido tricloroacético y 2 c.c. de reactivo de Ayala,

**PREPARACIÓN DE LA URINA.** Paso general: Se parte de unos 60 a 70 c.c. de orina exenta de albúmina, y la filtramos. De esta orina filtrada tomamos 32 c.c., a la que le agregamos 5 c.c. de benzoato sódico 2M y 4 c.c. de ClH 2N. Posteriormente obtenemos un precipitado que se deseca mediante una bomba de vacío. Este precipitado o sedimento urinario, después de varios pasos, obtenemos 8 c.c. exactos de lo que hemos llamado Uromucoide, y que nos servirá de partida para determinar las cuatro fracciones.

Dosificación de las fracciones.

**TIROSINA.**—Se toman 0,5 c.c. de solución de uromucoide. Se le agregan 4,5 c.c. de carbonato sódico al 8 por 100 y 1 c.c. de reactivo de Folin-C.

Resto igual que en suero.

**HEXOSAS.**—A 0,5 c.c. de solución de uromucoide se le añaden 4,25 c.c. de reactivo de Orcinol.

Resto igual que en suero.

**HEXOSAMINA.**—Se pone 1 c.c. de solución de uromucoide y se le agrega 1 c.c. de ClH 3N.

Resto igual que en suero.

**ACIDO SIALICO.**—Se toman 2 c.c. de solución de uromucoide y se le agregan 3 c.c. de ácido tricloracético al 10 por 100.

Resto igual que en suero.

## RESULTADOS

**SEROMUCOIDE.**—Valores medios de los distintos grupos (expresados en mg por 100 c.c.)

Hacemos referencia a las cifras medias encontradas por el doctor ORTEGA MARTOS en un amplio grupo de niños normales y frente a las cuales comparamos las nuestras de los diversos grupos de enfermedades.

	<u>T</u>	<u>Hx</u>	<u>Hn</u>	<u>As</u>
Normales	3,1	13,8	7,6	7,8
Infecciones agudas	6,1	22,4	14,3	19,0
Infecciones crónica	4,2	18,1	10,1	13,5
Fiebre reumática	4,5	23,1	14,9	17,8
Tuberculosis	4,3	15,7	10,3	12,2

Hemos realizado, además, en todos los grupos y fracciones que nos han ocupado, la media aritmética  $\bar{x}$ , la Dispersión ( $S^2$ ), la Desviación Standard (S) y la Probabilidad, por lo que podemos resumir y afirmar que todos los valores obtenidos son muy significativos.

**UROMUCOIDE.**—Valores medios en los distintos grupos (expresado en mg por 100 c.c. y en la orina eliminada en las 24 horas -E. D.-).

Igualmente hacemos referencia al grupo de normales (ORTEGA MARTOS).

	<u>Tirosina</u>	<u>Hexosa</u>	<u>Hexosamina</u>	<u>A. Sialico</u>
	% E. D.	% E. D.	% E. D.	% E. D.
Normales	0,9-3,3	2,6- 9,1	3,1-11,5	1,9- 6,7
Inf. Agudas	1,6-5,2	4,6-16,4	6,0-24,2	4,3-15,2
Inf. Crónicas	1,2-4,2	4,0-14,7	5,0-17,8	2,2- 7,8
F. Reumática	1,3-8,4	4,1-26,7	4,4-28,7	3,6-24,3
Tuberculosis	0,8-4,6	2,8-15,5	3,4-18,1	2,1-10,6

De la misma manera que en suero, hemos realizado las averiguaciones estadísticas, por las cuales hemos visto que los valores de eliminación diaria son más significativos que los de la eliminación porcentual, siendo éstos, en su mayor parte, igualmente significativos. Mencionemos, de igual forma, la significatividad más constante de las fracciones Hexosa y Hexosamina.

## DISCUSION

**INFECCIONES AGUDAS.**—Las cifras de seromucoide encontradas en estas infecciones han sido altas: así, el ácido siálico ha superado el doble al encontrado en normales por ORTEGA MARTOS, la hexosa y la hexosamina han quedado algo por debajo de la duplicación, y sí la ha conseguido la tirosina. Cifras muy parecidas han encontrado MORELL en adultos, WINZLER Y PASSARO sobre mucoproteínas determinando tirosina, han estudiado diversos procesos infantiles y nuestra mayor concordancia con estos autores ha sido en el aparato respiratorio, quizás debido a la mayor casuística de ambos. KELLY y cols. y GREENS-PAN estudiando las faringitis y rinofaringitis, han encontrado comportamientos muy similares.

Las cifras de uromucoide expresadas en eliminación diaria (E. D.), son más bajas que las encontradas en suero en todas las fracciones, a excepción de la hexosamina que se ha elevado considerablemente. La relación hexosa-hexosamina, que en suero es de 1,56, en orina es de 0,67, o sea, sus valores están invertidos, elevándose considerablemente más ésta que aquélla. Esto ha sido observado igualmente por ORTEGA MARTOS en los niños normales, y por MARTINEZ SIERRA en los infecciosos adultos. Como aclaración comenta-

remos brevemente que hemos hecho caso omiso de las cifras porcentuales, porque éstas varían, como es lógico, mucho más, por depender directamente de la diuresis, que por sí ya es irregular en los niños.

Finalmente, comentaremos las razones que justifican las elevaciones de las fracciones del sero y uromucoide a la luz de los conocimientos actuales. Podemos deducir que este aumento está en grado directo con la mayor o menor difusión de la enfermedad e inversa con el grado de cronicidad. Estas sustancias están incluidas en las llamadas «acute phase reactans», es decir, sustancias que responden al stress o agudas de diversas enfermedades (Kelley), y sus cifras se elevan, al igual que en los stress quirúrgicos (Kushner).

Los mecanismos íntimos quizá se deban a los desórdenes estructurales que se producen en el conjunto y su sustancia fundamental, dejando en libertad grandes cantidades de polisacáridos libres y conjugados, que vendrían a elevar los citados niveles en el plasma.

Estas elevaciones en la orina las podemos explicar, además de por las alzas habidas en suero por el aumento de permeabilidad de la cápsula de Bowman en los períodos febriles. También guardan relación con la producción de toxinas, como ha demostrado Selva, cuando experimentalmente ha inyectado un pirógeno y se ha producido un aumento.

**INFECCIONES CRÓNICAS.**—Comentaremos brevemente lo que ocurre en las infecciones crónicas, ya que parte ha sido en las agudas. No obstante, y de acuerdo con PASSARO, hemos encontrado una relación entre las infecciones agudas y las crónicas, dependientes de la mayor o menor gravedad. Nuestros valores pueden ser comparados, con mayor

**exactitud**, a los de MORELL en adultos, ya que él ha hallado las mismas fracciones y usado las mismas técnicas. Podemos ver la similitud de los datos, observando que se aproximan mucho, pero no obstante hemos de decir que esto es en valores absolutos, mientras que si tenemos en cuenta que las cifras normales son más bajas en niños, podemos afirmar que nosotros hemos encontrado valores algo más altos, a excepción de la tirosina.

Estas cifras, más bajas en las infecciones crónicas que en las agudas, nos las podemos explicar por la llamada «acute phase reactans».

Las cifras encontradas en el uromucoide han sido superiores a las de las agudas, si exceptuamos el ácido siálico, que ha sido la cifra más baja encontrada por nosotros, siendo prácticamente igual a la de los normales. Igual ha encontrado MARTINEZ SIERRA en adultos.

Los mecanismos y las razones por las que se elevan las cifras de estos productos en las infecciones crónicas han sido ya expuestos, parte aquí, y la mayoría en las infecciones agudas.

**FIEBRE REUMÁTICA.**—En todas las fracciones hemos encontrado un aumento manifiesto comparado con los normales, pero ha sido la hexosamina, y más aún el siálico, las dos fracciones que lo han hecho más intensamente. Luego, podemos afirmar, que es la elevación del ácido siálico lo más específico de la fiebre reumática. MORELL ha encontrado cifras parecidas en adultos, y Fantuzzi encuentra casi el doble de mucoproteínas en estos estados. Igualmente encuentra KELLY, VINCENT y cols. en su amplia casuística de pacientes con fiebre reumática y afir-

man que éstas están elevadas, guardando relación con la actividad y tardando más en normalizarse sus valores que la velocidad de sedimentación. Lo que nos indica con más exactitud que otras determinaciones si realmente el proceso sigue en actividad o no. No obstante insistimos con los mismos autores en que la determinación de estas sustancias del suero no se proponen como una prueba específica de la fiebre reumática. Nosotros hemos observado igualmente que guarda relación con la actividad, y que tarda más en normalizarse que la velocidad de sedimentación.

Respecto a los valores encontrados en el uromucoide, podemos decir que ha sido la enfermedad, con mucha diferencia de las demás, que tiene unas cifras altas. Estas elevadas cifras de uromucoide se explicarían por varias razones; así: 1.º Por la elevación de los niveles plasmáticos. 2.º Por la alteración que se produce del tejido conjuntivo, y 3.º Por lo propio de todo síndrome febril. La subida está en relación con el período evolutivo, altas en el período febril y agudo y algunos días después y descenso en posteriores determinaciones, haciéndolo poco a poco y en consonancia con la curación real; y desde luego siempre lo hacen después que otros datos más o menos específicos, como ya hemos comentado anteriormente.

KULKA, por los trabajos de investigación realizados en la artritis reumatoide, dice que se producen inflamaciones en las membranas (sinovitis, serositis, etc.), degeneración focal del tejido conectivo y vasculitis segmentaria. Hasta cierto punto es equiparable a la fiebre reumática, justificándonos en gran parte las

elevaciones de las cifras de sero y uromucoide. A ello se debe añadir el que las alteraciones inflamatorias son predominantemente de tipo exudativo y proliferativo. No olvidemos que estas lesiones se hacen extensivas al riñón y se ven incrementadas por las lesiones en arteriolas y vénulas. No hemos de olvidar como factor influyente en estas elevaciones a la fiebre, por lo ya comentado.

**TUBERCULOSIS.**—Hemos creído de interés el separar la tuberculosis de las infecciones crónicas, aunque allí encaje perfectamente, ya que disponemos de 12 casos, cifra ciertamente considerable.

Según WINZLER y cols., ISRAEL y cols., BONONO y BONELLI, las cifras de mucoproteínas séricas están elevadas en la tuberculosis. Por lo que podemos ver según diferentes autores, coinciden al igual que nosotros, en que las mucoproteínas (Tirosina), en nuestro caso el seromucoide y uromucoide, se encuentran medianamente elevadas, a no ser una diseminación miliar u otra forma de tuberculosis con evolución tórpida y mala respuesta al tratamiento, en los cuales están francamente altas.

Las cifras de uromucoide encontradas han sido superiores en todas sus fracciones a las de las infecciones crónicas, siendo el siálico el que ha aumentado algo más.

Poco podemos agregar a los posibles mecanismos que producen la elevación de estos compuestos en la tuberculosis, ya que prácticamente son iguales a los de las infecciones en general y a los de las crónicas, en particular.

## CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> Hemos determinado las cua-

tro fracciones en suero y en orina de los cuatro grupos de enfermos estudiados. En cada uno de ellos valoramos, la Tirosina, Hexosas, Hexosamina y Acido Siálico.

2.<sup>a</sup> En todos los grupos estudiados por nosotros, las cifras de seromucoide estaban elevadas, siendo estadísticamente muy significativas en todos ellos. Las de uromucoide también están elevadas en todos los grupos y en todas las fracciones en su eliminación diaria. En su mayoría son estadísticamente significativas. Hemos encontrado una inversión, Hexosa-Hexosamina en orina, en relación con el suero, ya que ésta se elimina en mayor cantidad en todos los grupos.

3.<sup>a</sup> La Tirosina en suero está francamente elevada en los procesos agudos. En orina se eleva hasta el triple en la fiebre reumática y muy discretamente en las infecciones crónicas y tuberculosis.

4.<sup>a</sup> Las Hexosas en suero se elevan de una manera más acentuada en la fiebre reumática y en las infecciones agudas, elevándose considerablemente en la fiebre reumática.

5.<sup>a</sup> La Hexosamina en suero se eleva más en la fiebre reumática e infecciones agudas y en todos los casos que exista situación de stress. En orina es la fracción que más sube, con manifiesta diferencia de las demás, siendo en la fiebre reumática donde se dan cifras más altas.

6.<sup>a</sup> El Acido Siálico en suero se eleva proporcionalmente más que ninguna otra fracción en las infecciones agudas y fiebre reumática, nos indica el mayor o menor grado de agudeza de un proceso. En la orina, se eleva considerablemente, aunque menos que la hexosamina,



7.<sup>a</sup> En las infecciones agudas y fiebre reumática en suero, todas las fracciones están francamente elevadas, haciéndolo de manera moderada en las crónicas y tuberculosis. En orina lo hacen de manera parecida, siendo manifiesta esta elevación de la fiebre reumática. Destaquemos la Hexosamina como la fracción que más se eleva.

8.<sup>a</sup> Existe cierto paralelismo entre las infecciones agudas y la fiebre reumática, destacando la elevación más intensa en los valores de orina, especialmente el ácido siálico. Igual comportamiento hemos observado entre las infecciones crónicas

y la tuberculosis, siendo en ésta, sus eliminaciones algo más elevadas.

9.<sup>a</sup> Estas elevaciones pueden deberse a cambios en el tejido conectivo, más que en un sentido de despolimerización, por una verdadera hiperactividad funcional, a esto podrían añadirse cambios en el sistema orgánico-endocrino.

10.<sup>a</sup> Por todo lo expuesto, creemos que en la Clínica Pediátrica tiene gran valor diagnóstico y evolutivo el Seromucoide y menos el Uromucoide, comparativamente con otros datos analíticos (Hemograma, V. de S., Proteína C Reactiva, etc.), superando a algunos de ellos, pero sin ser específicos.

## VI ASAMBLEA DE



8 - 11 de Septiembre

CADIZ "La Ciudad Trimilenaria"