

Departamento de Investigación del Hospital Municipal de Infecciosos
Sección de Inmunoquímica: J. Gras. — Barcelona

Fisiopatología general de las proteínas plasmáticas

Planteamiento y discusión de su ley fundamental

J. Gras

(Recibido para publicar, el día 20 de noviembre de 1950)

Vamos a hacer una síntesis de la fisiopatología general de las proteínas plasmáticas con el propósito de destacar el hecho que nos llamó la atención hace unos años y que creemos justifica plantear una ley general de su fisiopatología, de gran importancia para contribuir al conocimiento de puntos aún en discusión, como son el lugar de origen de las mismas, su metabolismo y mecanismos reguladores, así como para explicarnos la patogenia de los procesos que presentan una disproteinemia típica.

Entendemos por fisiopatología general de las proteínas plasmáticas el estudio de las modificaciones de las fracciones, consideradas en su conjunto y sin tener en cuenta aquellas que presentan una función específica.

Así no vamos a estudiar las modificaciones del fibrinógeno, fracción que además de estar dotada de una función biológica específica presenta, precisamente para adaptarse a ésta, características físicoquímicas distintas (proteína de tipo lineal) (13-82-122-239). Ni comprende el estudio de las alteraciones de las proteínas fermentos que circulan por el plasma, algunas de función específica en el mismo (protrombina, por ej.) y otras de función probablemente no plasmática (esterasas en general, esterasa hepática, fosfatasas, lipasas, etc.). Tampoco incluye el estudio de las proteínas con acción hormonal (iodoproteínas). En cuanto a los anticuerpos, hasta el momento no tenemos ningún método físicoquímico para diferenciarlos de las globulinas gama o beta normales y sólo pueden separarse por su especificidad frente al antígeno, de tal manera que se acepta que son dichas globulinas modificadas esterequímicamente (75-125-147-165-187-204-227-291). Por lo tan-

to en este caso, aún dotados de una función de elevada especificidad, están los anticuerpos íntimamente relacionados con las fracciones globulínicas normales. Sin embargo, no existe en los procesos infecciosos o en los de inmunización artificial un paralelismo estricto entre las variaciones cuantitativas de estas fracciones y las de los anticuerpos (12-116), pues en el único trabajo en que se encuentra este paralelismo es en el de Bjorneboe (28). Si consideramos las variaciones de las fracciones globulínicas y albumínica en conjunto en las infecciones o en las inmunizaciones, observamos que se presenta el mismo fenómeno que vamos a estudiar en la fisiopatología general de las proteínas plasmáticas.

Tampoco creemos que deba considerarse en la fisiopatología general de las proteínas plasmáticas las modificaciones cualitativas (estructurales) (86-87-106-131-132) que se presentan en múltiples casos. Un caso particular de este problema es el que hemos expuesto en el párrafo anterior acerca de los anticuerpos. Como decíamos para éstos, en los casos en que se han descrito modificaciones estructurales de las proteínas plasmáticas (nefrosis y carencias, principalmente) se cumple la ley fundamental que vamos a estudiar.

Por otra parte creemos que en la gran mayoría de modificaciones de la normalidad de las proteínas plasmáticas se presentan modificaciones cualitativas, más o menos aparentes, de las mismas por lo que está justificado englobar dichas variaciones bajo el epígrafe de disproteinemias. El término de paraproteinemias debe reservarse estrictamente para los casos en que está demostrada la aparición en el plasma de una proteína con características físico-químicas netamente distintas a las de las proteínas plasmáticas normales (proteína de Bence Jones, por ej.). En el caso de algunas modificaciones experimentales de la proteinemia cabe dudar si se presentan modificaciones cualitativas, pero para no complicar innecesariamente nuestra exposición las englobaremos también como disproteinemias.

Creemos justificado hacer esta separación y estudiar independientemente las fracciones de las proteínas plasmáticas en general y las dotadas de función específica, pues es natural suponer a priori que presenten diferencias en cuanto a su origen, metabolismo y mecanismos reguladores. De momento presenta ya una gran ventaja para la sistematización y estudio, justificada según nuestra opinión porque nos permite formular la ley general que vamos a desarrollar y que consideramos fundamental, como ya hemos señalado, para explicar múltiples puntos oscuros del origen, metabolismo y mecanismos reguladores de la proteinemia. Es de prever que cuando conozcamos mejor estos puntos pueda establecerse una fisiopatología general que comprenda, sino todas,

un gran número de las que ahora consideramos aparte por su función específica.

En nuestra exposición vamos a considerar separadamente las disproteinemias experimentales y las clínicas, subdividiendo cada grupo en hipo o hiperproteinemias. Nos parece el criterio más adecuado para enfocar el problema tal como nos lo proponemos, pues no se trata de un estudio bajo el punto de vista clínico de los procesos con disproteinemia.

Disproteinemias experimentales

HIPOPROTEINEMIAS

Podemos subdividir las hipoproteinemias experimentales según la técnica seguida para su obtención en cuatro grupos fundamentales: 1) por plasmaferesis; 2) por carencia dietética en proteínas; 3) mixtas, por plasmaferesis y carencia; y 4) tóxicas. Englobamos en este último grupo a las obtenidas por perturbación funcional de un órgano o sistema conseguida por técnica quirúrgica o por la inyección de sustancias o productos químicos de naturaleza más o menos diversa. Consideraremos cada uno de estos grupos en particular.

1) *Hipoproteinemias por plasmaferesis.*

Las hipoproteineimas obtenidas por plasmaferesis (1) han permitido estudiar además de las modificaciones del equilibrio entre las distintas fracciones de proteínas plasmáticas la velocidad de regeneración de las mismas. Principalmente en cuanto a este último punto se refiere, se observan algunas discrepancias entre los trabajos de diferentes investigadores que creemos debidas a diferencias en las condiciones experimentales. Por esto subdividimos las hipoproteinemias por plasmaferesis en tres subgrupos: agudas, subagudas y crónicas, lo que nos permite una visión mucho más clara del problema.

Consideramos como hipoproteinemias por *plasmaferesis agudas* las obtenidas en un plazo breve, oscilante entre 10 y 30 minutos. Estas hipoproteinemias fueron obtenidas en perros por primera vez por Morawitz en 1906 (216), trabajo que no hemos podido consultar, pero en los que hemos podido examinar (276-280-318) se comprueba que al final de la plasmaferesis se obtiene una hipoproteinemia en la que tanto la albúmina como la globulina están descendidas en la misma proporción, es decir, en la que no se presenta un desequilibrio en la mutua proporción de estas fracciones. Estas hipoproteinemias son las óptimas para poder estudiar la distinta velocidad de regeneración de las fracciones y en este

sentido volveremos a comentar más ampliamente los trabajos citados.

Las hipoproteinemias por *plasmaferesis subagudas* son las que se obtienen gradualmente practicando las extracciones y reinyecciones con intervalos de horas, de manera que la hipoproteinemia se consigue en un día, pero transcurriendo seis a siete horas. Como señalan Smith, Belt y Whipple (276) en esta forma es más fácil provocar un shock al animal y se producen mayores oscilaciones del valor hematocrito, por lo que es una técnica menos recomendable.

Para estudiar la regeneración de las proteínas plasmáticas de perros en distintas condiciones se sirvieron de esta técnica Kerr, Hurwitz y Whipple en 1918 a 1919 (151-152). Comprueban en sus trabajos que al final de la plasmaferesis se encuentra circulante más globulina que albúmina. Sin embargo, a estas experiencias se les puede oponer ciertas objeciones técnicas; creemos que principalmente sus resultados se deben a que sus perros se encontraban, como ya señalan Smith, Belt y Whipple, en estado de shock más o menos acentuado, lo que se corrobora estudiando la regeneración total de las proteínas plasmáticas que presentan sus animales en comparación con los de estos últimos autores; se observa una regeneración muy pobre como veremos claramente al estudiar este punto. Esta explicación nos fué sugerida por nuestros propios resultados obtenidos con Masdeu.

Estudiando en conejos las variaciones del equilibrio entre ambas fracciones hemos observado en las plasmaferesis subagudas que al final de las mismas se obtiene una hipoproteinemia en la que se mantenía proporcionalmente mayor cantidad de albúmina que de globulina, y a las 24 horas se comprueba una regeneración de la proteinemia muy acentuada; por el contrario en dos conejos en los que se presentó un estado de shock marcado se mantuvo mayor proporción de globulina y al día siguiente la regeneración fué mucho menos acentuada. También en conejos Henriques y Klausen (130) obtuvieron resultados similares.

Entendemos por *plasmaferesis crónica* la que se obtiene por extracciones más pequeñas, pero mantenidas durante un número de días más o menos largo. Para que se produzca la hipoproteinemia, las extracciones diarias han de sobrepasar cierto límite. Así, por ej., Barnet, Jones y Cohn (15) han comprobado en perros que la extracción diaria de 40 a 150 cc. por plasmaferesis produce durante las 2 a 4 primeras semanas un ligero descenso de la proteinemia, pero después ésta asciende nuevamente para llegar incluso a valores algo superiores a los iniciales. En uno de sus perros comprueban que el volumen circulante no se modifica.

Personalmente hemos podido comprobar en conejos que la

extracción diaria por plasmaferesis de 10-15 cc. de sangre prolongada durante varias semanas, no conduce a la hipoproteinemia, ni a ninguna modificación en el equilibrio de las fracciones. Puede llegarse a la conclusión de que si la cantidad extraída no sobrepasa la capacidad de reserva o de compensación del animal, no se produce ningún signo de disproteineimia.

Por el contrario, si la cantidad extraída sobrepasa esta capacidad, se produce una marcada hipoproteinemia con disminución de la fracción albúmina y persistencia de las globulinas en sus valores normales o aun aumentados. En 1930 comprueban Barker y Kirk (14) en perros que la extracción por plasmaferesis de 400 a 900 cc. de sangre de 4 a 6 veces por semana conduce a una disminución gradual de la proteinemia. Señalan que esta disminución de la proteinemia ocurría principalmente a expensas de la fracción albúmina con una aparición bastante rápida de la inversión de la relación A/G. La fracción globulina estaba aumentada aún en valores absolutos en relación a los valores iniciales. Es interesante señalar que en sus experiencias se presenta un intervalo de incluso 2 a 5 semanas en el que no aparece descenso de la proteinemia ni modificación del equilibrio entre las fracciones y que debe interpretarse como debido a que en este tiempo el animal posee aun capacidad de reserva o compensación.

Leiter (167) en trabajos iniciados en 1925 y llevados a cabo en un total de 40 perros hace observaciones equivalentes en este aspecto. En conejos se han comprobado también resultados similares (95-157). Estos trabajos se llevaron a cabo utilizando el fraccionamiento salino según técnica de Howe que, como es sabido, no concuerda exactamente (117-154-199-200-212-237) con los valores de la electroferesis, pero sin embargo, sus resultados pueden aun aceptarse como válidos. Con esta técnica de fraccionamiento salino se obtienen valores más altos para la albúmina que con la electroferesis, por lo que este error no invalida los resultados obtenidos pues es de signo contrario y por ello, si acaso, los hace menos visibles aún.

Trabajando con la técnica de fraccionamiento mediante sulfito sódico a las concentraciones aceptadas como concordantes con la electroferesis, hemos podido comprobar en conejos que la plasmaferesis crónica con la extracción diaria de 40 cc. de sangre conduce alrededor de la tercera semana a un estado de hipoproteineimia con descenso de la fracción albúmina y persistencia de las fracciones globulínicas en sus valores normales. Este estado es precedido por un período en que pueden presentarse oscilaciones de los valores de albúmina, seguramente por no haber sido anulada totalmente la capacidad de compensación o de reserva del animal;

pasado este período, se produce siempre el estado de hipoproteïnemia con gran descenso de la fracción albúmina.

No conocemos ningún trabajo en el que se estudien las variaciones de las fracciones por electroferesis en el curso de la plasmaferesis crónica, pues los que hemos encontrado son de hipoproteïnemias mixtas por plasmaferesis y carencia y serán comentados en su apartado correspondiente.

En síntesis podemos llegar a las siguientes conclusiones del estudio de las variaciones del equilibrio entre las fracciones mediante la plasmaferesis aguda, subaguda y crónica. *En la plasmaferesis agudas se obtiene una hipoproteïnemia en la que la proporción entre las distintas fracciones proteicas no está modificada. En las plasmaferesis subagudas se obtiene una hipoproteïnemia en la que se mantiene circulante una mayor proporción de albúmina que de globulina; si al efectuar éstas se presenta un estado de shock seguido de una mala regeneración a las 24 horas, se obtiene la hipoproteïnemia con mayor proporción de globulina. En las plasmaferesis crónicas cuando se llega al período de agotamiento de los mecanismos de reserva o compensación, se produce una hipoproteïnemia con mayor proporción de globulina.*

Vamos a pasar ahora al estudio de las variaciones en el equilibrio entre las fracciones en el curso de la regeneración de las hipoproteïnemias obtenidas por estos diversos tipos de plasmaferesis.

Para el estudio de la velocidad de regeneración de las diversas fracciones de las proteínas plasmáticas, la técnica óptima es la de la plasmaferesis aguda, con observaciones frecuentes en el intervalo de las primeras 24 horas. Esta técnica es la que siguieron Smith, Belt y Whipple (276), observando que la fracción que se regenera con mayor velocidad es la albúmina. A igual conclusión había llegado con anterioridad Morawitz (216), y posteriormente Cuvelier y Patoir (66) y Eiman y Heifetz, cuyo trabajo original no hemos podido consultar.

Stanbury, Warweg y Amberson (280) utilizan también esta técnica para el estudio de la regeneración de las fracciones en perros y gatos. Presentan unas gráficas en las que se observa una regeneración por igual de albúmina y globulinas, lo que representaría en valores absolutos una mayor regeneración de albúmina que de globulina. Además, por el examen de sus gráficas parece deducirse que la primera determinación la practican a las 24 horas con lo que puede pasar inadvertida la regeneración inicial de la albúmina en relación a la globulina; también ha de tenerse en cuenta que producen una plasmaferesis muy grande y es quizás por ello que la regeneración no es muy intensa a las 24 horas.

Zeldis y Alling (318) estudian, después de una plasmaferesis aguda, la regeneración de las diversas fracciones en el perro mediante la electroforesis. Siguen el curso de la regeneración con determinaciones seriadas durante las primeras 24 horas, encontrando en este período una regeneración rápida seguida después de una regeneración mucho más lenta. Como ya hemos señalado, al final de la plasmaferesis quedan reducidas prácticamente en la misma proporción la albúmina y la globulina. Observan los autores que, consideradas conjuntamente, en el primer período se regeneran en la misma proporción unas que otras. Sin embargo, si consideramos las fracciones aisladamente, se observa un hecho interesante. La globulina gamma se regenera con mayor lentitud que la albúmina y por el contrario las globulinas alfa y beta se regeneran más de prisa que la albúmina. Los autores mismos señalan las relaciones de estas dos fracciones con los lípidos plasmáticos (lipoproteínas) y en un trabajo posterior (319) comprueban que muchas veces los aumentos de las globulinas alfa y beta electroforéticas son aumentos aparentes debidos en realidad a un aumento de los lípidos plasmáticos. Si tenemos esto en cuenta, vemos que se comprueba una vez más, que se regenera más de prisa la albúmina que la globulina.

Para que pueda observarse lo expuesto con más claridad, hemos calculado el promedio de regeneración de las diversas fracciones mediante los valores de porcentaje respecto al valor inicial dados por los autores en sus protocolos. Con ellos se ha compuesto la tabla I.

TABLA I

Velocidad de regeneración de las fracciones electroforéticas en las primeras 24 horas después de la plasmaferesis aguda.

Tiempo después de la plasmaferesis	Albúmina	Globulinas			PERROS
		α	β	γ	
Final y 5 min.	50.2 %	69.5	54.0	57.3	43-225, 43-355, 43-374, 43-380 y 43-404.
2 horas	61.0	71.0	47.7	46.9	43-374, 43-380 y 43-404.
4 horas	69.5	81.5	56.4	54.2	43-380 y 43-355
6 horas	64.0	78.4	51.0	52.5	43-355 y 43-404
24 horas	72.9	94.6	84.7	51.1	43-225, 43-355, 43-374, 43-380 y 43-404.

Los valores del cuadro son el promedio de los porcentajes de regeneración respecto a los valores anteriores a la plasmaferesis calculado de los datos presentados por ZELDIS y ALLING (318). Se han tomado únicamente los intervalos de tiempo en los que presentan determinaciones al menos en dos perros.

Después de las 24 horas en que la regeneración es rápida encuentran los autores que la regeneración prosigue con mayor lentitud llegando antes a sus valores iniciales la fracción globulínica que la albumínica. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta lo ya dicho respecto a las globulinas alfa y beta y el hecho de que en las hipoproteinemias crónicas, aun en fase arregenerativa, puede observarse un aumento de las fracciones globulínicas. La regeneración en las hipoproteinemias crónicas la discutiremos más adelante.

La regeneración de las proteínas plasmáticas después de una plasmaferesis subaguda fué estudiada por Kerr, Hurwitz y Whipple (152). Ya hemos señalado que al final de la misma encuentran mayor proporción de globulina que de albúmina y al estudiar la regeneración concluyen que la fracción que primero se regenera es la globulina. Estos resultados están en contradicción con los de los autores que estudian la regeneración después de la plasmaferesis aguda y de nuestras propias observaciones. Cabría invocar algunas razones de tipo técnico para explicarlos, pero la explicación fundamental nos fué sugerida por nuestras experiencias. Habíamos llevado a cabo la plasmaferesis subaguda en 5 conejos, observando la aparición de una hipoproteinemia con menor disminución proporcional de albúmina que de globulina y seguida de una buena regeneración a las 24 horas. Por el contrario en dos conejos, en uno de los cuales se presentó un estado de shock acusado y en el otro se le descubrió un proceso supurativo, la hipoproteinemia obtenida era con mayor proporción de globulina y con una regeneración muy deficiente a las 24 horas. Esto nos sugirió la posible explicación de las discrepancias entre el trabajo de Kerr, Hurwitz y Whipple y el de Smith, Belt y Whipple. Para comprobarlo calculamos, a base de los datos presentados por los autores en sus protocolos, el porcentaje de regeneración a las 24 horas de la proteinemia total y de las fracciones en ambas experiencias. Hemos podido ver que en el trabajo de los primeros autores la proteinemia total pasa de un 33,2 al final de la plasmaferesis a un 50,9 % del valor inicial a las 24 horas de la misma, mientras que en el de los segundos asciende de un 39,5 al final a un 79,4 % a las 24 horas. Tenemos una confirmación de ello en que en uno de los perros de Smith, Belt y Whipple en el que se habían hecho dos plasmaferesis anteriores sin shock y con buena regeneración, al practicársele una tercera en la que se presentaba un shock, que llega a producirle la muerte, es la única experiencia en la que se presenta una regeneración baja (de 33,3 a 42,1 % del valor inicial). Por lo tanto, podemos llegar a la conclusión de que no existe discrepancia entre dichos trabajos sino que la plasmaferesis subaguda

en el perro provoca más shock que la aguda, lo que conduce a una regeneración más débil y con predominio de globulina. Si la plasmaferesis subaguda se conduce sin shock del animal (conejos) se produce primeramente la regeneración de la albúmina. Henriques y Klausen (130) trabajando en conejos a los que practican plasmaferesis subagudas comprueban claramente, como en nuestras experiencias, que se obtiene una hipoproteinemia en la que disminuye menos la albúmina que la globulina, es decir en la que hay regeneración más rápida de albúmina.

Schultz, Swanson y Ziegler (272) estudian la regeneración de las proteínas plasmáticas utilizando también la plasmaferesis subaguda y observando que la primera fracción que se regenera parece ser la globulina. Puede aplicarse a este trabajo las reservas señaladas en el anterior; además, como los autores no presentan protocolos en esta comunicación, no se pueden estudiar detenidamente sus datos.

Hay algunos otros trabajos en los que se estudia la regeneración de las proteínas plasmáticas, pero en los que no se determinan las fracciones por separado, como en uno de los de Cutting y Cutter (64).

No conocemos trabajos en los que se estudie la regeneración después de una plasmaferesis crónica simple, pues en las publicaciones que hemos encontrado se trata de la regeneración en hipoproteinemias mixtas por carencia y plasmaferesis. En nuestros conejos, en los que se obtuvo, como hemos señalado, una hipoproteinemia con descenso de la albúmina y persistencia de la globulina en el período arregenerativo, al cesar la plasmaferesis el período regenerativo subsiguiente se ha caracterizado por el aumento de la albúmina hasta sus valores normales.

Del estudio crítico de la literatura y de nuestra propia experiencia creemos que puede llegarse a la siguiente síntesis en relación con la regeneración de la proteinemia después de una plasmaferesis aguda, subaguda y crónica. *Después de una plasmaferesis aguda la regeneración es rápida en las primeras 24 horas y la primera fracción que se regenera es la albúmina. Después de una plasmaferesis subaguda, si no se presenta un estado de shock intenso, la regeneración es también rápida a las 24 horas y la primera fracción que se regenera es la albúmina. Si se presenta un estado de shock intenso, la regeneración es escasa y se presenta un aumento mayor de globulina que de albúmina. El período regenerativo después de una plasmaferesis crónica se caracteriza por un retorno más o menos rápido de la fracción albúmina a sus valores normales.*

2) *Hipoproteinemias por dietas aprotéicas u oligoprotéicas.*

La hipoproteinemia por dieta carente de proteínas ha sido estudiada en ratas, a base de las dietas propuestas por Denton y Kohman (67-156), por numerosos investigadores con fines diversos sin que muchos de ellos particularizasen variaciones de la albúmina y globulinas (17-35-36-99-172-248). Cutting y Cutter (65) y Torbert (293) observaron que la hipoproteinemia se produce con descenso de la albúmina, y la globulina desciende muy poco o nada. Este hecho se encuentra claramente controlado en el trabajo de Dicker de 1948 (72).

La hipoproteinemia por dietas carentes en proteínas fué estudiada en 1935 por Weech, Goettsch y Reeves (300-301) en perros. En su trabajo realizado en 21 perros a dieta de 50 días, observan una caída inicial rápida de la albúmina y proteína total, y después más lenta. La globulina se mantiene a nivel aproximadamente constante; sin embargo, la curva de la globulina está sujeta a amplias variaciones, ascensos y descensos en los experimentos aislados. La curva de descenso de la albúmina es paralela a la de descenso de la proteína total.

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio similar mediante técnicas electroforéticas por Zeldis, Alling, Mc Coord y Kulka (320). Por el examen electroforético comprueban que la albúmina desciende considerablemente y por el contrario la globulina se mantiene en valores prácticamente normales o aumentados. Estudiando el efecto de la extracción alcohólica del suero en el diagrama electroforético concluyen los autores que los aumentos en el área electroforética de las globulinas son debidos en su mayor parte a sustancias extraíbles por el alcohol. Esto se refiere principalmente a las áreas de globulina alfa. Teniendo en cuenta este hecho, los autores señalan que los constituyentes proteínicos de todos los componentes electroforéticos de las globulinas están esencialmente inalterados durante una larga depleción proteica.

Resultados similares se presentan en los trabajos de otros investigadores (53).

En el cerdo ha sido estudiada la hipoproteinemia carencial por Cartwright, Smith, Brown y Wintrobe (46) confirmando los resultados obtenidos en el perro y el ratón.

En todos estos trabajos se demuestra que la hipoproteinemia experimental por carencia dietética de proteínas se caracteriza por un descenso de la fracción albúmina con mantenimiento de las globulinas en sus valores normales o aún aumentados. Este

hecho es muy importante para valorar la fase regenerativa de estas hipoproteinemias que ahora vamos a comentar.

Los autores citados, que experimentan en perros, señalan que en el comienzo de la fase regenerativa parecen aumentar un poco las globulinas para después aumentar la albúmina volviendo las globulinas a sus valores iniciales. Sin embargo, a este ascenso inicial de las globulinas no creemos que se le pueda atribuir un valor de auténtica regeneración si tenemos en cuenta lo que hemos expuesto como característico de estas hipoproteinemias. Hemos destacado repetidamente que los autores señalan que en la fase arregenerativa las globulinas se mantienen en sus valores normales o aumentan. Weech, Goettsch y Reeves (300) señalan incluso que los valores de las globulinas en las experiencias aisladas están sujetos a frecuentes oscilaciones. En el trabajo de Zeldis, Alling, Mc Coord y Kulka (320) se expone una gráfica en la que puede verse claramente que este aumento inicial en la fase regenerativa es del orden de los que se presentan en la fase arregenerativa, por lo que resulta muy difícil de valorar. *Creemos que el problema estriba en averiguar por qué en la fase arregenerativa de estas hipoproteinemias se mantiene la globulina inmodificada y descende tanto la albúmina y por el contrario lo típico de la fase regenerativa es el fenómeno inverso, es decir, la recuperación más o menos lenta de los valores normales de la fracción albúmina.*

Se ha estudiado el hecho de que la administración de una u otra dieta parece favorecer el aumento de globulina o de albúmina, pero como ha sido investigado más extensamente en experiencias de hipoproteinemia mixta, por dieta y plasmaferesis, lo discutiremos al hablar de éstas.

3) *Hipoproteinemias mixtas por plasmaferesis y dietas carentes.*

Shelburne y Egloff en 1931 (275) y Lepore en 1932 (168), estudiando la producción experimental de edema en perros producen hipoproteinemia combinando la plasmaferesis con dietas pobres en proteínas, observando también con esta técnica experimental la disminución de la albúmina y la persistencia de la globulina en sus valores iniciales. Es interesante señalar que Lepore observa en los primeros días una mayor tendencia a mantenerse los valores de albúmina que de globulina de acuerdo con lo que hemos expuesto al hablar de las plasmaferesis agudas.

En 1934 Holman, Mahoney y Whipple (135) sistematizan una técnica para mantener a perros durante períodos largos en una proteinemia baja (aproximadamente 4,0 g %) por combinación

de plasmaferesis y una dieta basal pobre en proteínas. Observan igualmente la hipoproteinemia con este desequilibrio entre albúmina y globulina que acabamos de señalar. En estas condiciones se presenta en la circulación aproximadamente doble cantidad de globulina que de albúmina. Esta técnica ha sido utilizada profusamente por la escuela de Whipple y otros autores para el estudio de múltiples problemas relacionados con el metabolismo de las proteínas plasmáticas y que no entran en el tema que estamos desarrollando; sin embargo, en todos ellos se confirma este hecho del desequilibrio entre albúmina y globulina a expensas de la primera (190-192-193-194-196-198-209-210-244-257-258-259-260-261-273-306).

Melnick, Cowgill y Burack (207-208) obtienen hipoproteinemias en perros con una técnica similar a la escuela de Whipple y sus resultados son equivalentes, en algunos aspectos, a los que hemos señalado, si bien en estos dos trabajos que hemos podido consultar no hablan de las variaciones de las fracciones por separado.

La hipoproteinemia por plasmaferesis y carencia ha sido llevada a cabo también con control electrofóretico de las variaciones de la proteinemia y sus fracciones observándose resultados similares. Se ha comprobado (7-8-52-55) un marcado descenso de la albúmina, hasta un 75 % del valor inicial (55), un ligero descenso de la globulina gama y el mantenimiento de las restantes fracciones en sus valores normales. Se encuentran algunos trabajos en los que la hipoproteinemia obtenida es muy discreta y en los que no se observa tan marcado este hecho (213).

Hemos indicado que esta técnica de producción de hipoproteinemias ha sido utilizada ampliamente por la escuela de Whipple para el estudio de múltiples problemas relacionados con el metabolismo de las proteínas plasmáticas, pero sólo vamos a ocuparnos brevemente de dos puntos que consideramos de interés en relación con el tema que estudiamos.

Cuando se ha establecido lo que podríamos llamar el período de estado de la hipoproteinemia obtenida por esta técnica se mantiene la proteinemia constante alrededor de 4,0 g. %, pues se compensa la pérdida de proteína por plasmaferesis con la aportación de nueva proteína plasmática a la circulación. Antes de llegar a este estado se presenta, sin embargo, un período de tres a cuatro semanas (197), en el que es necesario extraer por plasmaferesis cantidades superiores, pues hay una mayor aportación de proteína a la circulación procedente de los depósitos de reserva. En este primer período la relación A/G va descendiendo lentamente. Cuando la proteína de estos depósitos se ha agotado es cuando se establece la hipoproteinemia a un nivel constante.

Del estudio de varios de sus trabajos deducen los autores (135-194-196-197-198-244) que de los depósitos de reserva se aporta al plasma una cantidad de albúmina algo superior a la de globulina; nos encontramos también aquí con un fenómeno similar al observado en las hipoproteinemias por plasmaferesis simple, es decir que mientras los depósitos de reserva o los mecanismos de compensación no se han agotado, se aporta a la circulación mayor cantidad de albúmina que de globulina y sólo cuando estos mecanismos se agotan o fracasan es cuando se presenta en la circulación mayor cantidad de globulina que de albúmina.

En su primer trabajo de este tipo en 1934 (135) observan que la cantidad de proteína de reserva puede llegar de unos 30 a 120 grs. y que la albúmina aparece como una fracción importante de este depósito de reserva, usualmente la mitad o más del mismo. Esto está en contraste evidente con la proteína extraída subsiguientemente en la que la globulina equivale a más de dos veces la cantidad de albúmina. La aportación de mayor cantidad de globulina a la circulación la observan también los autores en otras circunstancias, como, por ejemplo, en las infecciones. Los perros en hipoproteinemia (190-193-198) son muy sensibles a las infecciones y cuando éstas se producen, *"disminuye grandemente la capacidad de regeneración de las proteínas plasmáticas y es en estas circunstancias cuando se produce una caída brusca del cociente A/G"*. Mediante la producción de un absceso estéril en sus animales ven el mismo hecho que no creen pueda explicarse exclusivamente por la extravasación de proteína en el tejido lesionado, ni por la ligera disminución en la ingesta.

Los autores señalan (198, pág. 438) *"que aparentemente la capacidad para producir albúmina es más sensible a los factores nocivos que la capacidad para formar globulina"*. Más adelante insisten en que *"cualquier perturbación del estado normal en el perro mostrará una caída de la relación A/G"*.

Vemos pues que también en estas condiciones de producción de la hipoproteinemia se comprueba el hecho de que en cualquier estado del organismo en que se presente un defecto en la regeneración de la proteinemia se observa una deficiencia en la aparición de albúmina a la circulación.

En la regeneración de estas hipoproteinemias se presenta otro hecho de interés para el problema que estamos estudiando. Investigando el valor de distintas proteínas y aminoácidos en la regeneración de la proteinemia se ha comprobado que algunas de ellas parecen favorecer la producción de albúmina y otras la de globulina. Así en líneas generales y con alguna excepción las proteínas de origen vegetal favorecerían la producción de globulina y las de origen animal la de albúmina (197). También se

han observado diferencias en este sentido entre la caseína y la lactoalbúmina. No puede hasta el momento hacerse una afirmación definitiva ni encontrar una explicación clara a este hecho (véase, por ejemplo, el trabajo de Chow, Alper y Debiase (53)), aunque en algunas experiencias parece señalarse (55) que tiene una cierta relación con la mejor o peor capacidad del tipo de proteína administrada para mantener el equilibrio nitrogenado del organismo o principalmente para la regeneración de la proteinemia (261). Así Madden, Noehren, Waraich y Whipple en 1937 (196) al observar que la mezcla de gelatina-cistina-triptófano dió lugar a una gran producción de proteína plasmática con un claro aumento de la relación A/G señalan que *"esta es una respuesta familiar a la alimentación con proteínas favorables para la producción de proteína plasmática (usualmente proteínas de carne)"*. En un trabajo posterior (195) confirman estas ideas

Finalmente nos parece interesante señalar que en este mismo trabajo (196) los autores llegan a la conclusión de que la cistina tiene una gran importancia para la regeneración de la proteinemia. Este valor es incluso superior al de la metionina que sin embargo mantiene mejor el equilibrio nitrogenado del organismo. Decimos que es interesante señalar este hecho si se recuerda que la albúmina posee precisamente un contenido en cistina superior al de la globulina por lo que nos enfrentamos nuevamente con el hecho de que un factor óptimo para la regeneración de la proteinemia resulta ser también un factor óptimo para la producción de albúmina.

4) Hipoproteinemias tóxicas.

Como ya hemos señalado englobamos en este grupo las producidas por perturbación funcional de un órgano o sistema obtenida por técnica quirúrgica o por la inyección de sustancias o productos químicos de diversa naturaleza.

La mayoría de estas hipoproteinemias han sido obtenidas con el fin de estudiar experimentalmente el lugar de origen de las proteínas plasmáticas. Un gran número de estos trabajos, principalmente los de hepatectomía e intoxicación fosfórica, por tetracloruro de carbono o similares, se han dirigido al estudio de las variaciones del fibrinógeno en estas condiciones experimentales, por lo que nos limitaremos a exponer los que hacen referencia a la proteinemia total y variación de las fracciones de albúmina y globulinas.

En 1930 estudia Canto (45) las variaciones de la proteinemia y de la albúmina y globulina en un lote de 10 perros, después de la hepatectomía. Observa que la proteinemia desciende una media

de un 18% de su valor inicial, la albúmina en un 35 % y la globulina sólo en un 17 %. La relación A/G desciende en todos los casos. En los trabajos de otros autores (93-98) o no se observan variaciones después de la hepatectomía o cuando se observan son del mismo sentido de las que comprueba Canto.

En gansos se han practicado experiencias de hepatectomía por Juergens y Gebhardt (146) observando que la albúmina y globulina disminuyen en valores absolutos después de la misma; la globulina sufre un aumento relativo y el cociente A/G disminuye considerablemente.

En ratas hepatectomizadas total o parcialmente se han comprobado las mismas variaciones de la proteinemia y de sus fracciones (48-256) excepto en algún trabajo en el que no se han comprobado variaciones significativas (162).

Resultados comparables a los que se observan después de la hepatectomía se han obtenido mediante la práctica de la fístula de Eck. En algunas experiencias no se observan variaciones apreciables, pero cuando aparecen son del mismo signo en cuanto al desequilibrio entre albúmina y globulina (153-155). Por ligadura del coledoco en conejos se ha comprobado también este desequilibrio con ligera hipoproteinemia (130).

En la intoxicación fosfórica o clorofórmica en el perro se ha comprobado también un descenso de la proteinemia a expensas de la fracción albúmina (153). En conejos se han obtenido resultados semejantes (130-269).

Con la idea de estudiar experimentalmente la relación entre las proteínas plasmáticas y el sistema retículo-endotelial se han investigado las modificaciones de la proteinemia después de la inyección de sustancias capaces de ser captadas por dicho sistema. Bastantes de estos trabajos tienen en cuenta solamente las variaciones del fibrinógeno (129-299) sin mencionar las otras fracciones plasmáticas. Los que estudian la proteinemia total y la albúmina y globulina son escasos y poco demostrativos (78-296), pues están hechos con un número de animales muy limitado y sin presentar datos obtenidos en un período basal previo. Personalmente (114) hemos estudiado un lote de 9 conejos inyectados con tinta china en los que se practicaron determinaciones previas durante un período basal de 22 días antes de iniciar las inyecciones. Se comprobó claramente en estos conejos, por comparación con las determinaciones del período basal, la aparición de una hipoproteinemia con disminución del porcentaje de albúmina.

Hemos estudiado también en conejos (114), la producción de disproteinemia mediante Rojo congo. Inyectamos un lote de 20 conejos con rojo congo Merck para uso intravenoso en sol acuosa del 1 al 6 % sin observar variaciones apreciables de la proteinemia y

de las fracciones. Por el contrario, con rojo congo Merck indicador en un lote de 19 conejos se ha comprobado, en cuanto a la proteinemia total una gran dispersión de valores en el período en que los conejos están sometidos a las inyecciones. Por el contrario, en cuanto a los valores de porcentaje de albúmina se observa un claro descenso. Estos resultados son muy interesantes porque permiten comprobar que se puede producir con un mismo agente una disproteinemia con hipoproteinemia, hiperproteinemia o con valores totales de proteinemia sin modificar, pero que se acompaña constantemente de un descenso de la fracción albúmina.

Jaffe (137) observa en conejos inyectados con tinta china y hierro sacado un aumento de la globulina con hiperproteinemia por lo que volveremos a hablar de este trabajo al considerar las hiperproteinemias experimentales. En 1924 publicó Costabile (61) un trabajo que no hemos podido consultar directamente, en el que se señala que por el bloqueo del S. R. E. en perros se produce un aumento de floculación en las reacciones de Costa, Brossa, Botelho y Mahfety y un aumento de la velocidad de sedimentación de los hematíes, observaciones que apuntan también a un desequilibrio entre la albúmina y la globulina.

Un desequilibrio similar entre albúmina y globulina se ha comprobado por técnicas distintas, como son, por ej., la irradiación (252), quemaduras (105), inyección de histamina (79), shock traumático (20), intervenciones abdominales (144), etc. En algunos de estos trabajos se comprueba una hipoproteinemia discreta, más difícil de valorar, o no se determinan las fracciones por separado (69).

Para el estudio del problema de los mecanismos y factores reguladores de la proteinemia se han llevado a cabo numerosas tentativas experimentales, sin que hasta ahora se haya podido llegar a ninguna conclusión definitiva. Se pensó en la posible influencia del tiroides en esta regulación a base de la pretendida influencia etiopatogénica de esta glándula en la nefrosis (90), y de algún resultado experimental (174).

Sin embargo esta influencia no ha sido confirmada posteriormente (57-58). También se ha estudiado en este sentido la influencia de la hipófisis, habiéndose comprobado algunas modificaciones de la proteinemia en animales hipofisectomizados, en general en el sentido del desequilibrio que venimos señalando (22-231), pero sin embargo las modificaciones son discretas y por ello más difíciles de valorar en el problema que estudiamos. Recientemente Dougherty, Chase y White (49-50-76) señalaron que la globulinemia sería regulada por el sistema hipófisis suprarrenales, observando un aumento de la globulina gama circulante por la acción de las hormonas corticales. Sus observaciones no han podido ser confirmadas por los trabajos posteriores (70-84-281). También se han es-

tudiado otros posibles mecanismos reguladores sin que de momento puedan establecerse resultados decisivos y menos para el hecho que nos ocupa (201).

Nos interesa finalmente señalar en este capítulo la producción de hipoproteinemias mediante la inyección de goma acacia. Yuile y Knutti (317) describen en 1939 la producción de una hipoproteinemia en perros por la inyección semanal de goma acacia mantenida durante 4 a 5 meses. Contrariamente a lo que hemos venido señalando en las múltiples hipoproteinemias experimentales que hasta ahora hemos revisado, en este caso se produce el desequilibrio entre las fracciones a expensas de una disminución de la globulina. Podría explicarse esta anomalía o bien porque la presencia de goma acacia en el plasma modifica el fraccionamiento salino, o bien porque al presentarse en la circulación una sustancia con neta actividad coloidoosmótica, los mecanismos fisiológicos encargados de su regulación compensan el aumento que se produciría con una disminución de la proteinemia, sin que por lo tanto se trate de una verdadera disproteinemia. Sería un hecho similar al que se observa en las hemoconcentraciones o hemodiluciones en que se producen variaciones de la proteinemia sin variación del equilibrio entre las fracciones, ya que no se trata de una verdadera disproteinemia. Sin embargo, hemos de señalar observaciones discordantes con la de Yuile y Knutti. Así Dick, Warweg y Andersch (71) observaron en niños nefróticos que la repetida inyección de goma acacia produce un descenso de la proteinemia, *particularmente de la albúmina*. Practicando comprobaciones experimentales en perros, observan también un descenso de la proteinemia *más acentuado en la fracción albúmina*. Por lo tanto creemos que no puede considerarse la observación de Yuile y Knutti como una objeción seria al hecho general que venimos describiendo, es decir, al hecho de que *siempre que se produce una hipoproteinemia experimental, sea por plasmaferesis crónica, por dietas oligo o aprotéicas, mixtas o tóxicas, se establece siempre un desequilibrio entre la albúmina y globulina con un descenso de la primera y persistencia o aumento de la segunda*. Todo lo más puede considerarse la observación de Yuile y Knutti como una excepción rara y aun no explicada claramente.

HIPERPROTEINEMIAS

El número de trabajos en que se obtienen experimentalmente hiperproteinemias es muchísimo más limitado que el de trabajos en los que, como acabamos de exponer, se consigue una hipoproteinemia. En realidad se limitan a aquellos en los que se logra la

hiperproteinemia por la inyección de proteínas heterólogas y algunos que la obtienen mediante sustancias captadas por el S. R. E..

En 1922, Berger (19) observó una hiperproteinemia progresiva con aumento de fibrinógeno y globulina en conejos sometidos a repetidas inyecciones de proteínas heterólogas. Achard, Bariety, Colounis y Hadji-Georges (4) observaron en perros que por la inyección de caseinato sódico la proteinemia tiene tendencia a aumentar con descenso de la relación A/G. Personalmente (113) hemos observado en un total de 18 conejos inyectados repetidamente con suero de caballo por vía intravenosa, la presentación, aunque no de una manera constante, de una hiperproteinemia con aumento de las globulinas. Sussman y Freed (284) han observado, también en conejos, que la inyección intraperitoneal de globulina homóloga produce una discreta hiperproteinemia con aumento de la globulina y descenso de la albúmina.

La inyección intravenosa o intraperitoneal de plasma homólogo en perros ha sido estudiada en varios trabajos de la escuela de Whipple (134-245-288-289) para demostrar que los animales pueden ser mantenidos en equilibrio nitrogenado administrando como única fuente de nitrógeno proteína plasmática (equilibrio dinámico entre las proteínas tisulares y las del plasma). En los primeros trabajos la experiencia se lleva a cabo durante 2 a 4 semanas (134-245) y se observa una hiperproteinemia en la que se mantienen todas las fracciones en la proporción normal, es decir, no varía la relación entre las mismas. En los trabajos más recientes (288-289) la experiencia se prolonga durante más tiempo y comprueban que al llegar a una hiperproteinemia de 9.5 a 10.00 g. % mantenida durante unos 15 a 25 días aparece una proteinuria. Observan entonces electroforéticamente un descenso de la albúmina y un aumento de la globulina. Sería muy interesante comprobar si este desequilibrio en la proporción de las fracciones se establece antes o después de la aparición de la proteinuria. Los autores no presentan determinaciones de las fracciones en períodos inmediatamente anteriores a la aparición de ésta; señalan que «los niveles relativamente bajos de albúmina en el plasma circulante están presumiblemente relacionados, al menos en parte, con el paso más rápido de las moléculas de albúmina, más pequeñas, a través del riñón. Como se ve, no descartan la posibilidad de que este hecho sea debido también a otras causas. Abonaría esta idea el que el aumento de las globulinas fué superior al correspondiente aumento de proteinemia total, lo que no podría explicarse por una simple pérdida de albúmina. Parece que es esto lo que ocurre. Como las determinaciones electroforéticas han sido efectuadas por el doctor Alling, hemos comparado los resultados obtenidos en este trabajo con el promedio de las determinaciones en ocho perros normales expuestas en el trabajo de Zeldis y Alling (318, tabla 2). El promedio de pro-

teinemia total normal es de 5.71 % y la proteinemia del perro 43-141 (288), único animal del que se presentan las determinaciones electroforéticas llevadas a cabo, es de 1.1, 11.11, 10.8 y 8.32, es decir, menos del doble del promedio normal. El valor promedio de las globulinas totales normales deducido de dicho trabajo es de 3.06; los valores de globulinas totales correspondientes a las proteinemias totales expuestas son de 6.94, 7.53, 7.9 y 6.21 %, o sea que a pesar de la ligera pérdida por la orina, estos valores son superiores al promedio normal en más del doble. Naturalmente que hay múltiples factores que hacen que estos cálculos estén sujetos a error por lo que han de tomarse solamente como orientación en el sentido de que puede haber otros factores, además de la pérdida por el riñón, que expliquen esta mayor disminución de la albúmina. Creemos que es un hecho digno de ser cuidadosamente estudiado pues tiene gran importancia en múltiples problemas de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas (véase por ej. la nefrosis post-hemoplasmopatía de Poli 240).

La inyección de globulinas heterólogas se ha llevado a cabo para el estudio de las lesiones cardíacas y renales que con ellas se presentan (217-218), sin determinación de proteinemia. También se ha obtenido la hiperproteinemia experimental por la inyección de sustancias captadas por el retículo-endotelio. Jaffe y Levinson (137) obtuvieron en ratas una hiperproteinemia con aumento de globulina y fibrinógeno por la inyección de tinta china y hierro sacado. Estos mismos autores citan resultados similares obtenidos por Siegmund. Por la inyección de sales de oro ha obtenido Poli (240), en los conejos una hiperproteinemia con las mismas características.

Clavert y Duval (56) publican una hiperproteinemia experimental obtenida en palomos y patos por la inyección de foliculina; la hiperproteinemia se produce también por aumento de globulina. Así, por ej., en cuatro patos inyectados con 1 mg. de benzoato de estradiol durante ocho días, la proteinemia pasa de 37 a 45 y 51 gramos % y la globulina asciende de 13 a 22 y 27.5 g. %. Lewis y Page (169) producen hiperproteinemia en perros con ligero descenso de la albúmina y aumento de la globulina gama enrollando un hilo de seda alrededor de los riñones.

Aunque los trabajos dedicados a la hiperproteinemia experimental son en conjunto poco numerosos y algunos menos demostrativos que los dedicados a la hipoproteinemia experimental, creemos sin embargo que después de la rápida revisión que acabamos de hacer de los mismos puede llegarse a la conclusión de que *en la hiperproteinemia experimental se produce también un desequilibrio entre la albúmina y globulina con disminución de la primera y aumento de la segunda.*

Disproteinemias clínicas

Estudiados los diferentes tipos de disproteinemia experimental, vamos a tratar ahora de las disproteinemias que se presentan en clínica humana. Para el tema que estamos desarrollando no interesa una clasificación etiopatogénica o de tipo clínico y las vamos a agrupar, como hemos hecho en las experimentales, en hipoproteinemias e hiperproteinemias, escógiendo principalmente los procesos en que se presenta típicamente una hiper o hipoproteinemia, como ejemplos demostrativos más destacados del fenómeno que nos ocupa. Creemos innecesario hacer una exposición de todos los procesos en que puede presentarse una disproteinemia más o menos discreta o más o menos constante, y haremos de ellos al final una referencia general.

HIPOPROTEINEMIAS

Uno de los procesos en que en clínica humana se presenta un síndrome más típico de hipoproteinemia es en la nefrosis genuina y en los síndromes nefróticos.

Aunque ya se conocía desde Bright la posible existencia de hipoproteinemia en sus casos de edemas y albuminuria, las primeras observaciones en las que se controla el comportamiento de la albúmina y globulina en estos casos son las de Mya y Viglezio (1888) (223) y las de Csatory (1891) (62), los cuales observan una disminución en la relación A/G. Sin embargo, el primero que al ocuparse de estas variaciones destaca que son mucho más acentuadas en los casos de nefrosis, es Epstein (88-89). Poco después es estudiado este problema por Linder, Lundsgaard y Van Sylke (171). Desde estos trabajos se conoce ya que en las nefrosis existe una acentuada hipoproteinemia con gran descenso de la albúmina y ligero o nulo de las globulinas o incluso aumento de éstas. Este hecho ha sido confirmado por innumerables investigadores con las técnicas clásicas y modernas de fraccionamiento salino (5-37-40-41-83-100-101-140-159-164-214-224-241-251-308-309) o con las recientes de electroforesis (178-182-264-311) o curva de fraccionamiento salino. Según Wuhrmann es con la técnica de obtención de la curva total de fraccionamiento salino con la que se obtienen valores más bajos de albúmina.

Es interesante señalar también que con la electroforesis se observa un gran aumento de las globulinas alfa y beta en correspondencia con el gran aumento de la lipemia que se observa en la nefrosis. Se ha podido comprobar también en este caso, como señalábamos en la hipoproteinemia experimental por carencia en el perro (319) que al deslipidizar el suero mediante extracciones eté-

reas, disminuye en el diagrama electroforético la punta correspondiente a las globulinas beta (Longsworth, Shedlowsky y Mc Innes), de manera que debe considerarse que el aumento electroforético de estas fracciones es más aparente que real. El problema de la hiperlipemia en la hipoproteinemia y el de las relaciones entre lípidos y proteínas circulantes, ha sido profusamente estudiado (43-68-80-95-102-133-140-157-170-188-189-205-246-286), sin que actualmente pueda considerarse aclarado. Sin embargo, no vamos a discutirlo aquí pues lo único que nos interesa señalar es el hecho de que en la hipoproteinemia de la nefrosis se presenta un gran desequilibrio entre las fracciones, a expensas fundamentalmente de una gran reducción de la albúmina. Ha podido comprobarse además que se presentan globulinas con un peso molecular muy superior al normal (10). En las nefritis la hipoproteinemia no es en general tan constante ni tan acentuada, pero cuando se presenta transcurre también con este desequilibrio.

Otro proceso patológico en el que se presenta una hipoproteinemia, aunque no de una manera tan consustancial como en la nefrosis, es en la cirrosis hepática.

La presentación de una hipoproteinemia en la cirrosis es conocida desde principios de siglo (Jolles 1902, Grenet 1907 y Gilbert y Chiray 1907 (104-118-143)), pero los primeros que estudian en este proceso el comportamiento de la albúmina y globulina además de la proteinemia total son Filinski en 1922 (94) y en 1929, independientemente unos de otros, Abrami y Wallisch (3) y Salvesen (267). Comprueban estos autores la gran frecuencia de la hipoproteinemia en las cirrosis y el que cuando ésta se presenta transcurre con el desequilibrio entre las fracciones a expensas de una gran disminución de la albúmina con persistencia de la globulina en sus valores normales o, más frecuentemente, claramente aumentados. Desde entonces este hecho ha sido confirmado ampliamente, tanto por las técnicas clásicas como por la electroforesis (97-103-120-158-159-225-235-247-250-254-268-279-282-283-307-308-309-311). Cabe señalar únicamente que mediante la electroforesis se observa, además de este hecho, que el aumento de las globulinas es a expensas de la fracción gama, con un ligero aumento a veces de la beta y sin variación de la alfa. Se ha comprobado también en estos múltiples trabajos que muchas veces la proteinemia se encuentra en cuanto a valores totales dentro de los límites normales o aun aumentada y, sin embargo, se presenta este desequilibrio entre las fracciones, demostrativo de la existencia de una disproteinemia. Al hablar de las hiperproteinemias, señalaremos algunos casos de cirrosis con hiperproteinemia caracterizados por el mismo desequilibrio de las fracciones.

Otro proceso en el que también se presenta una hipoproteinemia

que puede llegar a ser muy acentuada es en la enfermedad edema o edema de hambre. El primer estudio amplio de este proceso se hizo después de la guerra de los años 1914-1918. Un estudio y revisión de las variaciones bioquímicas de la sangre en estos casos pueden verse en Feigl, en el año 1918 (92). Cita las observaciones de Gerhartz, el cual, como Morawitz (215), comprobó la existencia de una hipoproteïnemia. Sin embargo, al parecer, las primeras determinaciones en las que se hace un estudio de las variaciones de la albúmina y globulina son las de Weech y Ling (302) y las de Bruckman, D'Esposito y Peters (44). Estos últimos señalan que cuando las proteínas del suero están reducidas como resultado de una insuficiencia dietética, la pérdida está principalmente en la fracción más importante, la albúmina. Dodd y Minot (74) comprueban en 26 niños que «en todos los casos los valores de proteína total y albúmina son más bajos que cualquier límite aceptado generalmente en los normales. La reducción más marcada está en la fracción albúmina. Ocasionalmente la globulina está reducida, pero en la mayoría de casos es normal o aumentada en relación al promedio normal». Estos autores utilizan el método de Howe. Este síndrome de la hipoproteïnemia con mayor disminución de la albúmina es comprobado por múltiples investigadores con la técnica de fraccionamiento salino y con la electroforesis (9-11-23-24-141-142-166-179-287-314-315-316).

Es interesante señalar que Lanuy, Lamotte y Lamotte Barillon han comprobado por la ultracentrífuga la presencia en el plasma de los desnutridos de unas globulinas con un peso molecular desusadamente elevado (166), observación similar a la realizada en el caso de las nefrosis.

La mayoría de autores comprueban en los enfermos carenciales este síndrome plasmático que hemos señalado y que concuerda con lo que se observa en la carencia proteica experimental en animales, más pura que la que se presenta en clínica humana. Sin embargo, hay algunos trabajos discordantes. Así, por ej., Gounelle, Sassier y Delbarre (111) y Gounelle, Marche y Bachet (110) señalan en diversas publicaciones haber observado en carencias una hipoproteïnemia con disminución de la globulina y aumento por ello de la relación A/G antes de la fase de edema, en cuya fase la globulina volvería a sus valores normales o aun aumentados y aparecería una relación A/G baja, guardando proporción con la intensidad del edema; aunque los autores no creen que la causa primaria del edema sea ésta. Estos resultados son difíciles de explicar si tenemos en cuenta los obtenidos por la gran mayoría de autores que han estudiado el problema desde un punto de vista clínico y experimental. Además en un trabajo publicado en la misma revista y año, Sallet y Delbarre (266) estudiando las osteopatías de los carenciales, señalan que la proteïnemia es prác-

ticamente normal, excepto una tendencia al aumento de la globulina y por ello disminución de la relación A/G.

Hay también algunos trabajos en los que el desequilibrio entre albúmina y globulina se aprecia más discreto. Así, por ej., Peña Yáñez (232-233) observa en 26 enfermos carenciales que la relación A/G, no es inferior a la unidad; sin embargo, como las determinaciones han sido practicadas por el método de Howe, esto podría ser debido a un aumento de globulina alfa y, además, el autor no presenta un lote de determinaciones propias en normales que darían mayor valor a este hecho.

Dentro de las hipoproteinemias clínicas queremos señalar finalmente las que pueden presentarse en los procesos neoplásicos.

Los estudios iniciales de Loeper, Tonnet y Forestier en 1929 (173-175-176) señalaron que en las neoplasias se presentaría una hiperproteinemia, que los autores califican de paradójica, a expensas de un aumento de las globulinas. Esta hiperproteinemia no ha sido confirmada, excepto en algunas neoplasias especiales, principalmente en el plasmocitoma que expondremos con las hiperproteinemias. Tampoco ha podido encontrarse hasta ahora una modificación del cuadro proteico que sea típica de las neoplasias. En general se ha comprobado desde el trabajo de Kennaway (150) en 1923 un aumento de la globulina con descenso de la albúmina que el autor supone «probably of a compensatory nature». Peters y Eisenman (238) encuentran en 35 enfermos de neoplasias de distintos tipos que lo más típico es el descenso de la albúmina, mientras que la globulina se encuentra generalmente en valores normales o poco elevados, excepto en los casos especiales que ya hemos señalado. Una revisión de los trabajos acerca de la disproteinemia en las neoplasias ha sido publicada por Milletti (211), el cual confirma a su vez la tendencia al aumento de la globulina y descenso de la albúmina. Más recientemente Seibert, Atno y Campbell (274), comprueban electroforéticamente como característico de las neoplasias un descenso de la albúmina con tendencia al aumento principalmente de la globulina alfa. Al parecer, no puede atribuirse a la neoplasia en sí una modificación de la proteinemia, sino que ésta sería más bien debida a las complicaciones inflamatorias o bien metabólicas que comporta, pero en este momento nos interesa señalar que la disproteinemia que se presenta en las neoplasias se caracteriza también por la modificación del equilibrio entre la albúmina y las globulinas a expensas de la primera.

HIPERPROTEINEMIAS

Vamos a exponer, también brevemente, algunos de los procesos en que se produce en clínica humana una hiperproteinemia.

La enfermedad en que se han descrito mayores hiperproteinemias es el mieloma. El primero que señaló la anormalidad de las proteínas plasmáticas en el mieloma fué Ellinger en 1899 (85). El conocimiento de la existencia de una hiperproteinemia en el mismo se generaliza desde el caso publicado por Perlzweig, Delrue y Geschichter en 1928 (234) en el que los autores encuentran una hiperproteinemia de 123 a 139 g. $\%$ a expensas casi totalmente de la euglobulina. Esta observación fué confirmada por numerosos investigadores (16-26-38-96-139-203-238-295-297-298). Se han observado casos por fraccionamiento salino en los que el aumento de la globulina no sería a expensas de la euglobulina sino casi exclusivamente debido al incremento de la pseudoglobulina.

En los últimos años con la electroforesis se ha estudiado el síndrome plasmático en el mieloma (121-177-278), confirmandose los hallazgos fundamentales obtenidos con el fraccionamiento salino, es decir, que la hiperproteinemia se produce por gran aumento de las globulinas, y ha podido precisarse que aunque en la mayoría de casos se produce por aumento de las globulinas gama, pueden observarse también mielomas en los que la fracción de globulina aumentada es la beta y aun, si bien más raramente, en algunos la alfa. Según Gutman, el aumento de estas fracciones electroforéticas sería debido en parte a la albúmina de Bence Jones que puede presentar una movilidad electroforética similar a la de la albúmina, produciendo a veces un aparente aumento de la misma. Hemos practicado hasta ahora la curva de fraccionamiento con hiposulfito sódico en cuatro casos de mieloma y en todos ellos hemos comprobado el aumento de la globulina gama. Sin embargo, no pretendemos hacer aquí una valoración crítica comparativa de los hallazgos electroforéticos y de las curvas de fraccionamiento salino, pues para el tema que tratamos nos basta la comprobación de que se produce el desequilibrio entre las fracciones a expensas del descenso de la albúmina y gran aumento de las globulinas, desequilibrio que se presenta aun en los casos en que no hay hiperproteinemia total.

Otro de los procesos en los que es habitual la presentación de una clara hiperproteinemia es la endocarditis lenta. Kurten en 1929 (160-161) fué el primero en describir la existencia de una hiperproteinemia con hiperglobulinemia en esta enfermedad. Este hecho ha sido confirmado por varios autores (236) y recientemente hemos podido (115-292) señalar por primera vez que esta hiperproteinemia con hiperglobulinemia es característica de la forma no bacteriémica. En la forma bacteriémica no se presenta este síndrome, ya que la disproteinemia es mucho más discreta presentándose menos acusado el desequilibrio entre las fracciones, y sin hiperproteinemia. Igual que hemos señalado antes, esta

hipergobulinemia ha sido confirmada por electroforesis (77) y por la curva de fraccionamiento salino.

Desde el año 1922 en que fué señalada por Wu (313), estudiando 9 casos, se sabe que en el Kala-azar puede presentarse también una hiperproteinemia a expensas igualmente de un gran aumento de las globulinas y descenso de la albúmina. Esta observación ha sido también corroborada tanto por las técnicas clásicas de fraccionamiento salino como las modernas de la curva de fraccionamiento salino o electroforesis (59-120-176). Es precisamente esta enfermedad en la que Poli (240) dice haber encontrado «la massima iperprotidemia-ipereuglobulinemia segnalata nella letteratura», una hiperproteinemia de 193 grs./1000 con una euglobulinemia de 120.

Pueden encontrarse también otros procesos, como por ej. el linfogranuloma inguinal, poliartritis crónica (22-63) cirrosis esplenomegálicas (117b), en los que igualmente se presenta una hiperproteinemia a expensas del aumento de la globulina.

Después de esta brevísima revisión de los procesos patológicos en los que se presentan cuadros de disproteinemia característicos y acentuados en el sentido de hipo o hiperproteinemia, puede observarse, como ocurría en las disproteinemias experimentales, que se produce el desequilibrio entre las fracciones constantemente en el mismo sentido, es decir, a expensas de una reducción absoluta o relativa de la fracción albúmina.

Hay otros muchos procesos en los que se presenta una disproteinemia más o menos discreta, cuya descripción detallada no creemos necesaria y que puede encontrarse en las monografías dedicadas a este tema (18-295) o en las revisiones de Gutman o Luetscher (120-181); por otra parte siguen la regla general que hemos descrito en cuanto al desequilibrio entre las fracciones. Es por esto que nos parece de más interés exponer y discutir algunas de las excepciones que se han descrito.

En patología infantil (202-249) pueden encontrarse aumentos o descensos de la proteinemia sin modificación del equilibrio entre las fracciones. Se presentan estos casos principalmente en las toxicosis (249), por lo que debemos atribuirlos no a una estricta disproteinemia, sino más bien a hemodiluciones o hemoconcentraciones causadas por perturbación en el metabolismo acuoso. Apoyan esta interpretación las observaciones en las que se determina no tan sólo la proteinemia en valores por mil, sino el total de proteínas plasmáticas mediante la determinación del volumen de plasma circulante (249).

Poli (240) ha señalado dos excepciones a esta regla general en el caso de la roseola y en la diabetes insípida. Ha estudiado

12 casos de roseola en los que se encuentra una hiperproteinemia sin descenso de la albúmina.

Basados en la gráfica que expone en su monografía hemos calculado la relación A/G de estos casos, observando que en 7 esta relación resulta inferior a la dada como normal por el autor, en dos ligerísimamente inferior, prácticamente igual, y sólo en dos casos es superior. En estos dos casos la oscilación puede estar dentro del límite de oscilación de los valores normales. Además, como utiliza el método de Howe, este aumento podría corresponder a un aumento de la globulina alfa y no de la albúmina. Nos parece pues más aceptable la explicación de que lo que ocurre en estos casos es una ligera disproteinemia con hemoconcentración.

La otra excepción presentada por Poli serían algunos casos de diabetes insípida con hiperproteinemia a expensas del aumento de la albúmina. Dados nuestros conocimientos actuales acerca de los trastornos del metabolismo hidrosalino en la diabetes insípida (186-228) creemos también más lógico aceptar que tampoco en este caso nos encontramos frente a una verdadera disproteinemia, sino ante un fenómeno de hiperproteinemia por hemoconcentración en cuyo caso, como es natural, no hay motivo para que se presente el desequilibrio entre las fracciones, típico de las disproteinemias. Se trataría en realidad de seudisproteinemias.

Pueden encontrarse en la literatura casos en los que no se presentaría este desequilibrio típico, pero son en general casos de determinaciones aisladas o no libres de objeciones técnicas, como por ej. (226-303) y los que hemos citado al hablar de la hipoproteinemia carencial.

También pueden encontrarse trabajos en los que las variaciones están dentro del margen de variación fisiológica y en los que los autores no exponen resultados personales obtenidos en normales con la técnica utilizada.

Recientemente se ha descrito un proceso conocido con el nombre de disproteinemia familiar idiopática (136-309), caracterizado por una hipogamaglobulinemia. Entre ellos podría incluirse el de Schick y Greenbaum de defecto congénito de formación de globulina gama. Hasta ahora se han descrito muy pocas observaciones de este tipo y además constituyen una modificación metabólica que por ser congénita, ha de valorarse aparte. Aún aceptando que puedan presentarse casos en los que no se observe la regla general, deberían considerarse como excepciones y por lo tanto explicarse como tales. Es por ello que no creemos invaliden el hecho de observación general que ahora vamos a valorar.

La ley fundamental de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas

Al ir estudiando los distintos tipos de disproteinemia, tanto experimentales como clínicos, hemos venido señalando insistentemente que se presenta de una manera constante un desequilibrio entre las fracciones de las proteínas plasmáticas, siempre en el mismo sentido, a saber, a expensas de la disminución del porcentaje de albúmina. La fracción albúmina desciende en mayor o menor grado y las globulinas sufren ligeras oscilaciones alrededor de sus valores normales, o aumentan.

Este hecho nos llamó la atención hace unos años, y en un trabajo publicado en 1946 (112) decíamos: «cuando se presenta una alteración intensa en sentido progresivo y no compensado del cuadro proteico con hipo- o hiperproteinemias acentuadas, se produce un desequilibrio en el mismo sentido, es decir, aumento de globulina y descenso de las serinas (inversión del coriente S/G)». Esta observación aparece en la literatura antes y después de la nuestra, ya en relación con las hiperproteinemias o hipoproteinemias, ya como hecho general tanto en unas como en otras. Así Keilhack en 1936 (149) recoge 44 casos de hiperproteinemias (de la literatura y propios) y señala que «Ein grundsätzlich gleicher, nur quantitativ weniger ausgesprochener Vorgang ist die Abnahme des Eiweissquotienten A/G (Albumin/Globulin) beider verschiedensten Krankheiten. Allerdings kommen Werte unter 0,5 für das Verhältnis A/G nur bei der Hyperproteinämie vor. Bisher scheint die Verschiebung nach der höhermolekularen Seite der Bluteiweisskörper die einzig mögliche Reaktionsform zu sein, da ein wesentlicher Anstieg des Eiweissquotienten noch nie beobachtet worden ist.»

Gutman observa este hecho en 1941 (121) e insiste en 1948 (120) con las siguientes palabras: «In pathological conditions, changes in this distribution of protein components may occur, and when they do take place the abnormalities follow a general pattern. Thus the highest plasma albumin levels occur in healthy subjects (excluding hemoconcentration in dehydration) and the effect of disease, particularly of disorders associated with marked wasting or malnutrition, invariably is lowering of the serum albumin level to a greater or lesser degree, the hypoalbuminemia being especially pronounced when there is a marked loss of albumin in the urine (nephrotic syndrome), or extravasation of proteins (burns), or when is a disturbance in albumin formation (cirrhosis of the liver). Apparent exceptions occur in rare cases of multiple myeloma in which Bence-Jones protein or other abnormal proteins may appear in the urine albumin filtrate, giving falsely high values »

«The effect of various diseases on the total serum globulin fraction, on the other hand, is to cause hyperglobulinemia, which may be very marked in certain infections, in hepatic cirrhosis, and in many cases of multiple myeloma. Systematic Howe fractionations have disclosed that hyperglobulinemia is often associated with hypoalbuminemia, so that the level of total serum proteins may be within normal limits, notably in cirrhosis, thus indicating the inadequacy of total protein determinations alone, and the need for some method of estimating both the albumin and total globulin fractions.» Como se observa, Gutman se refiere en este momento a los resultados de las determinaciones con la metódica de Howe que, sin embargo, confirma con la electroforesis.

Wuhrmann ha insistido sobre este hecho en varios trabajos (310) y en su monografía (312). Recientemente (1949) lo sintetiza en las siguientes palabras (177): «Un fait d'une grande importance est ressorti toujours de nos recherches: *Toute modification du «spectre» des protéines sériques, même lors qu'il n'intéresse au début qu'une seule fraction, se répercute nécessairement, avec une intensité variable il est vrai, sur l'ensemble des constituants protéiques du plasma.* Si l'on fait tout d'abord abstraction du fibrinogène, dont les modifications pathologiques sont du reste extrêmement rares, on peut ramener, en première analyse, toutes les transformations pathologiques des protéines sériques à une formule simple et même fastidieuse: *le taux des albumines s'abaisse, tandis que s'élève celui des globulines*, ceci tout à fait indépendamment du taux des protéines totales, qui peut lui-même rester inchangé, s'élever ou s'abaisser. En d'autres termes, on se trouve en présence d'un *mécanisme inverse et unilatéral* de régulation de l'équilibre *albumine-globuline*, en ce sens que les albumines semblent devoir s'adapter et assurer une certaine compensation des variations des globulines.» Esta idea del mecanismo regulador será comentada más adelante, sirviéndonos del mismo ejemplo que expone Wuhrmann a continuación. Después de éste, dice: «*Toute diminution du taux des protéines sériques est due d'abord à une diminution de la fraction albuminique.* Ce fait également peut être considéré comme une loi générale.»

«*Au cours des milliers d'examen pratiqués dans les cas les plus divers, nous n'avons jamais trouvé une augmentation pathologique de la fraction albuminique, même, et ceci mérite d'être souligné, dans les états accompagnés d'une hyperprotéinémie prononcée, tels certains cas de myélome multiple ou plasmocytome.* Le taux des protéines peut être doublé, atteignant des valeurs de 15 ou 16 %, mais jamais on ne trouve la moindre augmentation, relative ou absolue, du taux des albumines. Les globulines seules sont responsables de l'hyperprotéinémie, l'augmentation pouvant porter sur une ou plusieurs des sous-fractions globuliniques.»

Poli (240), a pesar de observar las excepciones que ya hemos discutido, y que considera como excepciones, señala también que «le osservazioni sulla protidemia compiute in questi ultimi anni hanno ben messo in evidenza, ma che non é ancora stato sufficientemente considerato: esso è rappresentato dalla *estretta interdipendenza che si osserva fra le variazioni delle due frazioni in condizioni morbose*».

Tanto Keilhack, Gutman, Wulhrmann como Poli son los autores que hemos encontrado que habiendo estudiado con mayor amplitud el problema de las proteínas plasmáticas, insisten con mayor persistencia en este hecho y en su valoración. Sin embargo, hay otros autores que también lo señalan, como por ej. Schlienger (270) Kagan (148), Cayer y Nabors (47), Coronas (60) y Chow, Alper, Hall, Duffy y Alper (54), Bing y Plum (27), Salvesen (267), y entre nosotros, en las hipoproteinemias, Jiménez Díaz, Castro Mendoza, López Ruiz, Marina, Roda, Ortiz de Landazuri y Lorente (141), al estudiar las proteínas del plasma en los desnutridos observan «que se puede producir este cuadro de hipoproteinemia con cociente bajo (curiosamente siempre que se da el primero, se da el segundo)».

En estos últimos dos años hemos podido estudiar mediante la curva de fraccionamiento con sulfito e hiposulfito sódicos 140 (117b) sueros patológicos encontrando siempre como hecho característico una caída de la curva en la zona de globulinas y nunca hemos observado que la curva persistiese elevada en esta zona para caer después en la de la albúmina, lo que corresponde siempre al desequilibrio que hemos venido describiendo a expensas de la fracción albúmina. Este hecho queda expresado gráficamente en las figs. 1 y 2 correspondientes a los datos de las curvas de fraccionamiento obtenidas en 74 sueros con sulfito y en 53 con hiposulfito.

Como hemos visto en la parte experimental al tratar de las hipoproteinemias por plasmaferesis, por carencia o mixtas por plasmaferesis y carencia, el organismo tiene tendencia a mantener constante el equilibrio normal entre las fracciones del plasma y mientras los mecanismos de compensación no fallen o no se agoten las capacidades proteícas de reserva, se mantiene en circulación una mayor proporción de albúmina y solamente es cuando fracasan estos mecanismos de compensación cuando se produce una disproteinemia. Una vez establecida la disproteinemia, sea del tipo que sea, tanto experimental como en clínica humana, se produce el desequilibrio entre las fracciones a expensas de la albúmina.

Es por todo ello que creemos se puede llegar a formular una ley general de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas que

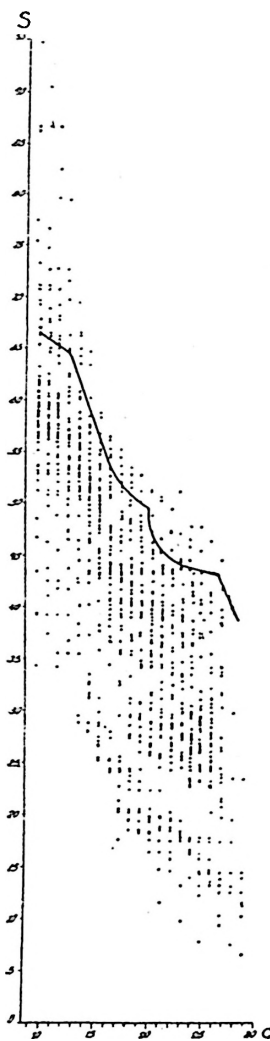


Fig. 1. Datos correspondientes a las curvas de fraccionamiento con sulfito sódico de 74 sueros humanos, 18 normales y 56 patológicos. La curva de trozo continuo corresponde al promedio de 12 sueros normales (117), por lo que en la figura se presentan además puntos correspondientes a 6 sueros normales. Lo característico en todos los sueros patológicos es la caída de la curva en zona de globulinas, por lo que llega a la zona de la albúmina por debajo de los valores normales de ésta.

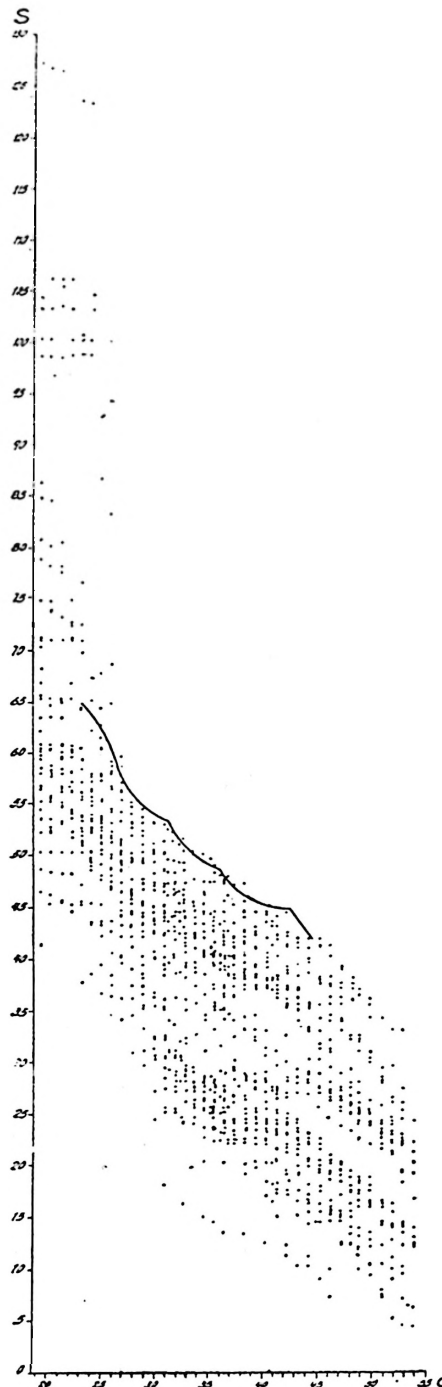


Fig. 2. Datos correspondientes a las curvas de fraccionamiento de 53 sueros humanos, 12 normales y 41 patológicos. La curva de trozo continuo corresponde al promedio de los 12 sueros normales. Se observa también como hecho característico en todos los sueros patológicos que la curva descende en zona de globulinas, llegando a la zona de la albúmina por debajo de los valores normales de esta.

diga: Siempre que se produce una perturbación no compensada del metabolismo de las proteínas plasmáticas se establece un desequilibrio entre sus fracciones en el sentido de un déficit de la fracción albúmina.

Discusión de las hipótesis que pueden explicar esta ley fundamental

Se encuentran en la literatura intentos de explicación de porqué ocurre el descenso de la albúmina en las hipoproteinemias o el aumento de globulinas en las hiperproteinemias, pero como es natural, y dado que el desequilibrio entre las fracciones a expensas de la albúmina es un hecho general, hemos de encontrar una explicación también de carácter general y que sea válida tanto para las hipoproteinemias como para las hiperproteinemias, sean producidas por la causa que sea.

Al intentar explicar porque en la fisiopatología general de las proteínas plasmáticas se presenta este hecho fundamental nos encontramos con dos posibilidades primarias a través de las cuales debemos procurar su explicación. Estas dos posibilidades primarias son las siguientes: a) el que las fracciones de proteínas plasmáticas tengan una génesis independiente unas de otras, y b) que sean genéticamente interdependientes. Hace unos años el hecho de encontrar una correlación negativa entre unas y otras hizo pensar a Weech, Goettsch y Reeves (1935) (300) que la «albúmina y la globulina no son variables completamente independientes, sino que hay una cierta tendencia para la albúmina baja a estar asociada con globulina alta y viceversa». Calcularon el coeficiente de correlación y lo encontraron igual a $-0,49$. Sin embargo, como Weech, Goettsch y Reeves se refieren a 38 determinaciones llevadas a cabo en perros normales mediante una técnica de fraccionamiento salino, sus resultados no tienen una validez general, ya que este hecho adquiere validez general, únicamente al presentarse en todas las disproteinemias. Más recientemente ha estudiado Chow (1947) (51) la correlación entre la albúmina y la globulina alfa en sueros humanos patológicos, comprobando en el estudio de 198 sueros que existe una correlación entre el descenso de la albúmina y el aumento de globulina alfa, con un coeficiente de correlación de $-0,40$. Aunque no pueda establecerse una estricta correlación matemática entre la fracción albúmina y las globulinas, hemos visto que *cuando se altera el equilibrio normal entre ellas, el sentido del desequilibrio es siempre el mismo, lo que hace válida la suposición de que no son variables independientes, pues si lo fueran, se presentarían los desequilibrios entre ellas en ambos sentidos, como ocurre, por ejemplo, en el caso de las variaciones de los leucocitos, en que*

el aumento o la disminución en valores absolutos o relativos puede ser a expensas tanto de los linfocitos como de los granulocitos.

Sin embargo, vamos a discutir con más detalle la explicación de esta ley fundamental que hemos planteado, partiendo de la base de que las fracciones sean variables independientes o dependientes una de otra, es decir que tengan o no interrelaciones genéticas.

a) Que tengan génesis independiente, que la albúmina y globulina posean una independencia genética entre ellas y sean elaboradas por lo tanto en órganos distintos. Aun suponiendo que tuviesen una génesis por completo independiente, pero radicada en el mismo órgano, no pierde validez la discusión que vamos a plantear.

Partiendo de esta base de la independencia genética de las fracciones, debemos suponer tres posibilidades para explicarnos la ley que discutimos. 1.^a Que toda noxa patógena capaz de producir una disproteinemia actúe inhibiendo el órgano o los mecanismos formadores de albúmina y por el contrario estimule o no afecte a los formadores de las globulinas. 2.^a Que en última instancia toda noxa patógena productora de disproteinemia actúe por un mecanismo único, y 3.^a Que sea la resultante de un mecanismo orgánico de regulación.

Si recordamos los distintos tipos de disproteinemia, tanto experimental como clínica, a los que hemos pasado revisión, deberíamos considerar como una gran casualidad el que toda noxa patógena capaz de producir una disproteinemia actuase inhibiendo la formación de albúmina y por el contrario estimulase o dejase sin afectar la formación de globulina. Efectivamente, suponer que actuaran en esta forma tanto la carencia proteica o en aminoácidos, como la pérdida de proteína plasmática no compensada, sea de la forma que sea, como los agentes tóxicos de uno u otro tipo (cloroformo, tetracloruro de carbono, tinta china, rojo congo, etc) o las distintas noxas capaces de producir disproteinemia en clínica humana, resulta tan difícil de aceptar, que no creemos necesario insistir con más detalle.

La segunda posibilidad se nos aparece también como muy poco probable. Puede llegar a aceptarse que algunas de las distintas causas de disproteinemia actúen en última instancia por un mecanismo común. Así, por ejemplo, las disproteinemias que se presentan en clínica humana en las enfermedades gastrointestinales corresponderían en última instancia en la mayoría de casos a un mecanismo carencial. Pero explicar por este mecanismo todas las disproteinemias no es posible. Así y a título de ejemplo, no puede explicarse por dicho mecanismo la disproteinemia que se presenta en las infecciones agudas, o en las inmunizaciones

artificiales, como ha podido comprobarse experimentalmente (190-193) o en clínica humana (116).

Además, esta explicación sería más fácil si todas las disproteinemias transcurriesen, por ejemplo, con hipoproteinemia. Pero partiendo de la base de la independencia genética entre las fracciones, es difícil de explicar que un mecanismo genético común dé lugar al mismo tipo de desequilibrio tanto en las hipo- como en las hiperproteinemias.

La tercera posibilidad, es decir, que este hecho que discutimos dependa de un mecanismo regulador orgánico, es la hipótesis aceptada por Wuhrmann y señalada por Bjorneboe, Brun y Raaschou (29). A continuación del párrafo que hemos transcrito antes, Wuhrmann señala (177): «En otros términos, nos encontramos en presencia de un *mecanismo inverso y unilateral de regulación* del equilibrio albúmina/globulina, en el sentido de que las albúminas parecen tener que adaptarse y asegurar una cierta compensación de las variaciones de las globulinas. Así, para tomar un ejemplo preciso, el organismo reacciona a una infección grave por una elevación del contenido de las globulinas, sustancias que tienen el carácter y la función de anticuerpos, o para ser más exactos, reacciona por un aumento en la producción de la subfracción gama. Se produce entonces automáticamente un descenso de la fracción albúmina. Este hecho no debe relacionarse con una perturbación en la producción de esta fracción, sino que se trata probablemente de un depósito de albúmina en el hígado y bazo, que conduce a una disminución secundaria de albúmina en el plasma». El hecho de que este mecanismo de regulación se realice en sentido inverso al normal, es decir, disminuyendo siempre la fracción que normalmente es más elevada, y unilateral, hace ya muy difícil aceptarlo como tal mecanismo de regulación, pues sería distinto de todos los mecanismos reguladores que se presentan en biología.

Vemos que Wuhrmann considera a este mecanismo orientado fundamentalmente al mantenimiento de la presión oncótica del plasma y, sin embargo, deberíamos aceptar que su regulación falla en la mayoría de casos. En el ejemplo expuesto por Wuhrmann de una infección el aumento de globulina sería compensado, dada la diferente tensión oncótica ejercida por la albúmina, superior en tres a cuatro veces a la de la globulina, por un descenso muy ligero de la fracción albúmina. Pero pueden observarse muchos casos de infecciones agudas en los que las globulinas apenas aumentan y por el contrario la albúmina desciende en cantidad superior. Personalmente lo hemos podido comprobar (116) en una serie de diez tifódicos en los que seguimos la evolución de sus curvas totales de fraccionamiento en el curso de su proceso; por

ello no creemos posible suponer que el descenso de la albúmina sea secundario al aumento de las globulinas para compensar la variación de tensión oncótica, cuando el descenso de la albúmina es desproporcionado al incremento que pueda producir el aumento de globulinas en la tensión oncótica. Por otra parte, si este mecanismo fuese encargado fundamentalmente de regular la tensión oncótica es difícil explicar por qué en todas las hipoproteinemias se mantienen las globulinas que poseen una tensión oncótica muy inferior a la de la albúmina. Además, en estos casos se presentan alteraciones cualitativas de las proteínas plasmáticas que hacen que su tensión oncótica real sea inferior a la calculada según la fórmula de Keys.

Gutman (120) tampoco considera aceptable esta explicación y hablando de las alteraciones de la proteinemia en la cirrosis, dice: «Las causas del marcado aumento en las globulinas del suero en la cirrosis de Laennec, que no es una infección en el sentido ordinario, son todavía completamente oscuras. La explicación teleológica de que es funcionalmente compensadora del bajo nivel de la albúmina plasmática se hace más improbable a medida que son mejor definidas las diferencias entre albúminas y globulinas. No hay datos satisfactorios acerca de la presión osmótica de las globulinas gama, que comprenden la mayor parte del aumento globulínico; pero probablemente es más baja que la de las globulinas totales normales del suero y demasiado baja para ser una ayuda significativa en el mantenimiento del balance entre el líquido intra- y extravascular. El aumento de las globulinas gama puede mantenerse bastante tiempo después de haber vuelto la albúmina a sus valores normales» (se refiere a enfermos tratados con albúmina). Aun si admitimos este mecanismo de regulación para compensar en las hipoproteinemias el descenso de la albúmina y en las hiperproteinemias el aumento de las globulinas *nos quedaría entonces como hecho primario el que siempre aumentan las globulinas o descende la albúmina, que es precisamente el hecho que tratamos de explicar.*

Es por todas estas razones que no creemos sea posible explicarnos la ley fundamental de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas a base de la independencia genética entre albúminas y globulinas y que debemos intentar su explicación a través de una interdependencia genética entre ambas, que es lo que vamos a exponer seguidamente.

b) Que sean genéticamente interdependientes. Si las albúminas y globulinas poseen una dependencia de génesis entre unas y otras, se nos presentan también dos posibilidades fundamentales. La primera posibilidad es que esta dependencia genética

ocurra en la propia célula u órgano en que se originan y la segunda es que ocurra a posteriori en otro territorio orgánico.

La primera de estas dos posibilidades es la aceptada por Poli (1947) (240). Después de señalar, como hemos indicado antes, el hecho de la interdependencia en las variaciones de ambas fracciones y de discutir algunas de sus explicaciones señala que «la explicación de esta interdependencia resulta mucho más natural admitiendo que no sea más que la consecuencia de la interdependencia genética existente entre las diversas fracciones». Recordando el hecho de que en la sangre medular se encuentra mayor proporción de globulina que en la sangre circulante (107-242-243) y la diferencia citológica que existe entre sangre medular y sangre circulante, expone que «por una consideración analógica no del todo privada de significado, es muy lícito suponer que las proteínas de micela mayor, más abundantemente repartidas en la médula, sean las moléculas madres de las cuales se derivan después las de mayor dispersión molecular». Esta hipótesis, como señala el propio Poli, recordaría en ciertos aspectos a la clásica de Herzfeld y Klinger (1917).

Estos autores suponían que de las proteínas celulares se producirían por disgregación las proteínas plasmáticas, fibrinógeno, globulinas, albúmina y a partir de éstas la úrea. Planteada en esta forma no puede aceptarse actualmente, como es natural, esta hipótesis. Planteada en la forma de Poli, es decir, a base de la interdependencia genética entre globulinas y albúmina en la célula de origen, es aceptable a priori. Sin embargo, nos parece que hay un hecho fisiopatológico que es un argumento fuerte en contra de la misma. Hemos visto en la parte experimental como después de una plasmaferesis aguda la regeneración es rápida en las primeras 24 horas y la primera fracción que se regenera es la albúmina. Después de una plasmaferesis subaguda, si no se presenta un estado de shock, la regeneración es también rápida a las 24 horas y la primera fracción que se regenera es la albúmina. Después de una plasmaferesis subaguda, si no se presenta un estado de shock intenso la regeneración es escasa y se presenta un aumento mayor de globulina que de albúmina. Estos hechos serían difíciles de explicar si la albúmina representase una fase de maduración de la globulina.

Por el contrario, si aceptamos la hipótesis de Poli, pero en sentido inverso, es decir, la procedencia de la globulina a partir de la albúmina, admitiendo este paso no como una fase de maduración, sino de envejecimiento, estos hechos pueden explicarse con más facilidad. Resultaría más difícil de explicar el desequilibrio entre las fracciones en el caso de las hiperproteinemias. A pesar de ello, no parece que pueda desecharse totalmente esta hipótesis, que creemos debe ser tomada en cuenta junto con las que ahora vamos a detallar.

Como antes hemos indicado, la segunda contingencia posible dentro de la interdependencia entre las fracciones, es la de que ésta se produzca en territorio distinto al de origen de la fracción madre. También dentro de ésta caben aun dos caminos distintos, a saber, que el paso de una a otra fracción se produzca en el propio plasma circulante o en un órgano especial encargado de esta función.

La posibilidad de que la transformación de una fracción en otra se produzca en un determinado órgano fué sugerida por Dirr (73) y aceptada como posible por Wuhrmann (312), quien expone la posibilidad de que en el hígado se genere la fracción albúmina y una especie de material primario para la génesis de la globulina. Esta tendría lugar en el sistema retículo-endotelial a base de dicho material o de la propia albúmina originada en el hígado. Para la aceptación plena de esta hipótesis, nos encontramos con el hecho de que las hiperproteinemias sean siempre a expensas de la fracción globulina, hecho que sería difícil de comprender, pues según dicha hipótesis parece más natural suponer que al aumento de globulina le corresponda un aumento previo de albúmina.

La última posibilidad que queda por discutir es la de que el paso de una a otra fracción se produzca en el plasma circulante. Esta hipótesis es la que se nos ocurrió hace unos años (112), planteando la posibilidad de que la albúmina fuése la fracción lanzada a la circulación y que ésta pasase por envejecimiento circulante y agregación de la macromolécula a una de mayor tamaño, las globulinas. La globulina sería, una vez cumplido su tiempo de circulación, captada por el sistema retículo-endotelial (30-112), de la misma manera que son captadas las proteínas heterólogas (265) cumpliéndose de esta forma un ciclo fisiológico de las proteínas plasmáticas. Con esta hipótesis se explicaría por qué después de una plasmaferesis aguda la primera fracción que es lanzada a la circulación es la albúmina y por qué el desequilibrio entre las fracciones se produce siempre en el mismo sentido.

La perturbación del ciclo fisiológico de las proteínas plasmáticas podría producirse o bien por defecto en la formación de proteína o bien por defecto en la retirada de éstas de la circulación. Si lo fundamental es una defectuosa formación de proteína (carencia exógena o déficit funcional interno), se produciría una hipoproteinemia en la que se mantendría en circulación la proteína envejecida, es decir, la globulina. Si la deficiencia de formación es indirecta por una pérdida excesiva y no compensada, se produciría el mismo síndrome. En caso de que la pérdida sea compensada (plasmaferesis aguda o subaguda sin shock, o pérdida crónica que el animal compense), como ya hemos señalado, no se produce el desequilibrio entre las fracciones a expensas del déficit de albúmina, sino que por el contrario se regenera esta

con mayor rapidez o se mantiene en circulación en las proporciones normales.

Si se mantiene en mayor o menor grado la formación de proteína plasmática, pero es defectuosa la retirada de ésta de la circulación, por una incapacidad funcional del sistema retículo-endotelial, o sea, por una especie de bloqueo del mismo, se produciría un estancamiento de la proteína circulante con acúmulo de proteína envejecida, es decir globulina. Según sea mayor o menor el desequilibrio entre formación y retirada de la circulación, se producirá pues una hiperproteinemia, una hipoproteinemia o ninguna variación en la cifra de proteinemia total, pero se producirá constantemente el desequilibrio en el sentido de un déficit de la albúmina circulante; por lo tanto es una hipótesis que permite explicar la ley fundamental de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas y el hecho de que un mismo agente pueda producir una disproteinemia con hipoproteinemia, hiperproteinemia o proteinemia total inmodificada (114).

Bajo el punto de vista físicoquímico esta hipótesis puede apoyarse en las antiguas observaciones que comprobaron el aumento de globulina (12) y aumento de su peso molecular (263) por envejecimiento del suero *in vitro*. Roche y Bracco (262) observaron que el peso molecular de las globulinas del suero aumenta si se mantiene de 1 a 2 meses a la temperatura de 37° o varios años a la temperatura ambiente. Nos encontramos con una primera dificultad y es el plazo dado para que este aumento de tamaño molecular ocurra, pues ya es sabido que el tiempo de circulación calculado para las proteínas plasmáticas es muy inferior, aproximadamente de dos semanas. Sin embargo, este hecho no invalida la hipótesis, pues es lógico suponer que la proteína circulante está sujeta a una serie de acciones que pueden muy bien acelerar su envejecimiento por agregación molecular.

Ha de tenerse en cuenta también que estas observaciones fueron llevadas a cabo con técnicas que actualmente no podemos considerar como inmejorables. No hemos encontrado observaciones acerca de las modificaciones del diagrama electroforético por envejecimiento del plasma. Hemos podido ver una observación de Mac Pherson, Moore y Longsworth (191) acerca del envejecimiento de la albúmina de huevo examinada por electroforesis en la que se comprueba que hay un aumento de la fracción de menor movilidad electroforética, hasta el punto que al cabo de un año toda la albúmina de huevo ha pasado a estar constituida por esta fracción de menor movilidad. Esto puede sugerir que en el plasma ocurra igual sin poder, como es natural, aceptarlo hasta que no se pruebe directamente.

La posibilidad de agregaciones y desagregaciones de las moléculas de proteínas plasmáticas fué aceptada por Soerensen (277)

a base de sus experimentos de precipitación salina en diluciones distintas de suero. Más recientemente se ha observado un fenómeno análogo por Mutzenbecher (220-221-222) y por Mc Farlane (183-184-185) mediante la ultracentrífuga.

A base de la electroforesis se han hecho observaciones similares. Jameson observó en 1947 (138) en sueros de ratas y hombre, que por la dilución se produce un aumento de la fracción albúmina (en un experimento asciende del 35.6 % al 50.2 %) y un descenso de la globulina gama (en el mismo experimento desciende del 52.5 al 27.5 %). Las fracciones de globulinas alfa y beta pueden aumentar, pero en pequeña proporción. Este efecto no es tan acentuado, aunque también se produce en el plasma y suero de pollo, probablemente por su bajo contenido en proteínas, lo que hace que la diferencia de dilución estudiada sea menor.

Se han dado fórmulas para expresar el equilibrio entre las fracciones de proteínas en el plasma (81-123-124) que no vamos a desarrollar, así como tampoco comentar algunas discrepancias entre las observaciones anteriores, ya que nos extenderíamos demasiado y creemos que es suficiente con señalarlas en relación a la hipótesis que discutimos.

Se acepta como un hecho general desde los estudios de Svedberg (285), que todas las proteínas, tienen una molécula con un peso molecular múltiplo de una unidad fundamental, 17.500, y que es posible por determinados agentes (urea, ciertos aminoácidos, cambios de pH), producir una agregación o desagregación de las moléculas proteicas en macromoléculas de mayor o menor tamaño (290). Es interesante recordar que en el plasma la albúmina posee un peso molecular de 69.000 y las globulinas gama de 150.000 o 300.000, es decir el doble o cuádruple del de la albúmina. Las globulinas alfa o beta no siguen esta ley de Svedberg, pero como es sabido son complejos con lípidos o glúcidos y son éstos los que hacen que el peso molecular sea variable (40); es probable suponer que la molécula de proteína que forma estos complejos siga esta ley.

Dada la posibilidad de producir estas agregaciones de las moléculas proteicas no es difícil suponer que ocurra este fenómeno a la albúmina plasmática por la acción de otras sustancias existentes en el plasma.

Esta hipótesis no es tampoco imposible si tenemos en cuenta que las diferencias de constitución química entre albúmina y globulina se limitan a la diferente proporción de algunos aminoácidos constituyentes, pues se ha demostrado por los recientes estudios con isótopos radioactivos que las moléculas proteicas pueden cambiar o perder algunos de sus aminoácidos con relativa facilidad (Schoenheimer) lo que en este caso podría ocurrir dentro de los mecanismos imbricados en la agregación molecular. En este

aspecto es interesante recordar los trabajos de Block (31-32-33-34); quien determinando las cantidades de los aminoácidos básicos en diferentes proteínas, entre ellas seroalbúmina y seroglobulina, comprueba que las proporciones entre ellos se mantienen constantes en todas las proteínas, por lo que llega a la conclusión de que todas las proteínas del organismo tendrían una biogénesis a base de un núcleo fundamental formado por estos aminoácidos.

En el caso concreto de las proteínas del suero observa que a pesar de variar la cantidad total de proteína y la proporción de albúmina y globulina, se mantiene sin embargo la proporción mutua de los aminoácidos básicos liberados por hidrólisis. Esta observación le llevó a sugerir que en el plasma existiría un componente fundamental al que dió el nombre de orosina (de oros = suero) y que las seroalbúminas y seroglobulinas serían derivadas de la orosina por cambios físicoquímicos; por lo tanto serían sistemas de proteínas dependientes entre sí y no independientes.

Ideas similares fueron sustentadas por Alcock (6), Kossel y Larmour y revisadas por Abelin en 1944 (2).

Vemos pues, que bajo un punto de vista físicoquímico, esta hipótesis no solamente no resulta imposible, sino que tiene hechos que la apoyan, pero debemos sin embargo detenernos en una objeción biológica de importancia.

Actualmente se acepta la naturaleza globulínica de los anticuerpos que no son más que globulina gama o beta estructuralmente modificadas (75-125-147-165-204-227-291) y por lo tanto si la hipótesis que planteamos del paso de la albúmina circulante a globulina fuese cierta, debería suponerse la existencia, aunque sólo fuese transitoria, de un precursor del anticuerpo en la circulación, hecho que hasta ahora no ha sido comprobado.

Mme. Lourau describe en 1944 (180) la existencia en las primeras fases de la inmunización de conejos con B. paratífico B de una sustancia de acción inhibente, que desaparece al aparecer el anticuerpo y a la que considera como un probable precursor del mismo. Que sepamos, no ha sido confirmada esta observación y personalmente con Foz tampoco hemos podido hasta el presente comprobarla.

Se ha considerado también a los anticuerpos monovalentes que aparecen en las fases iniciales de una inmunización (Pappenheimer) (229) o bien los de peso molecular similar al de las albúminas que se presentan en una inmunización muy prolongada (Kabat) (147) como posibles precursores o derivados («anticuerpos degradados») de los anticuerpos multivalentes de tipo globulínico, sin que hasta ahora tengamos ningún dato objetivo que lo demuestre (Boyd) (42), si bien las técnicas utilizadas para

esta demostración han sido muy poco biológicas (polimerización mediante grandes presiones).

La existencia de anticuerpos «univalentes», de «grado bajo» (lowgrade), «inhibentes», «bloqueantes», ha sido descrita en múltiples sistemas antígeno anticuerpo, ya naturales, ya de inmunización artificial (39-119-126-127-128-219-308), sin que de momento pueda establecerse con seguridad sus relaciones con los anticuerpos «polivalentes» clásicamente conocidos.

Es interesante señalar que Kabat (1939) pudo comprobar mediante la ultracentrífuga, que por modificaciones del pH era posible conseguir una disgregación del anticuerpo antineumocócico de caballo en partículas de peso molecular más pequeño, sin pérdida de la propiedad específica de anticuerpo. También se conoce que la antitoxina diftérica purificada y cristalizada por Northrop, sin pérdida de sus propiedades, tiene un peso molecular muy inferior (90.000) al de la toxina bruta y próximo al de la albúmina.

Si no se consigue la comprobación de la existencia de preanticuerpos, será difícil sostener esta hipótesis mientras no se consiga una demostración directa del paso de la albúmina a globulina en la sangre circulante, o no se llegue, con los isótopos radiactivos, a un mejor conocimiento del metabolismo de estas proteínas (210b), a pesar de que por ahora es la que explica mejor la ley fundamental de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas.

Después de esta discusión creemos que en síntesis puede llegarse a la conclusión de que *para explicar la ley fundamental de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas*, es decir, que siempre que se produce una perturbación no compensada del metabolismo de las mismas, se produce un desequilibrio entre sus fracciones, siempre en el mismo sentido, que es a expensas de un déficit de la fracción albúmina, *ha de aceptarse la interdependencia genética entre la albúmina y la globulina, aunque sin que pueda afirmarse si ésta tiene lugar en el órgano de origen o a posteriori*. Además creemos que esta ley fundamental ha de tenerse en cuenta al discutir los problemas relacionados con el origen y metabolismo de las proteínas plasmáticas y que tiene gran importancia para contribuir a la resolución de los mismos.

Resumen

Presentamos una síntesis de la fisiopatología general de las proteínas plasmáticas, entendiendo por fisiopatología general de las proteínas plasmáticas el estudio de las modificaciones de las fracciones consideradas en su conjunto y sin tener en cuenta aquellas que presentan una función específica (Fibrinógeno, protrombina, este-

rasas, iodoproteínas, etc.). Después de estudiar las disproteinemias experimentales y las clínicas se formula y discute una ley general de la fisiopatología de las mismas.

En las disproteinemias experimentales se consideran separadamente las hiperproteinemias de las hipoproteinemias y entre estas últimas las hipoproteinemias por plasmaferesis, por carencia dietética, mixtas (carencia y plasmaferesis) y tóxicas (en este grupo se engloban las obtenidas por perturbación funcional de un órgano o sistema conseguida por técnica quirúrgica o por la inyección de sustancias o productos químicos de naturaleza más o menos diversa).

Del estudio bibliográfico y de la experiencia personal se comprueba en las hipoproteinemias por plasmaferesis que: En las plasmaferesis agudas se obtiene una hipoproteinemia en la que la proporción entre las fracciones no está modificada. En las plasmaferesis subagudas se obtiene una hipoproteinemia en la que se mantiene circulante una mayor proporción de albúmina que de globulina. Si al efectuar estas se presenta un estado de shock seguido de mala regeneración a las 24 horas, se obtiene la hipoproteinemia con mayor proporción de globulina. En las plasmaferesis crónicas, cuando se llega al período de agotamiento de los mecanismos de reserva o compensación se produce una hipoproteinemia con mayor proporción de globulina.

Estudiando la regeneración de las diversas fracciones en estos distintos tipos de plasmaferesis se observa en síntesis que después de una plasmaferesis aguda la regeneración es rápida en las primeras 24 horas y la primera fracción que se regenera es la albúmina. Después de una plasmaferesis subaguda, si no se presenta un estado de shock intenso, la regeneración es también rápida a las 24 horas y la primera fracción que se regenera es la albúmina. Si se presenta un estado de shock, la regeneración es escasa y se presenta un aumento mayor de globulina que de albúmina. El período regenerativo después de una plasmaferesis crónica se caracteriza por un retorno más o menos rápido de la fracción albúmina a sus valores normales.

En las hipoproteinemias por carencia se observa en la fase regenerativa que la globulina se mantiene prácticamente inmodificada y la albúmina desciende netamente y por el contrario lo típico de la fase regenerativa es el fenómeno inverso, es decir, la recuperación más o menos lenta de los valores normales de la fracción albúmina.

En las hipoproteinemias mixtas por carencia y plasmaferesis se comprueba también el desequilibrio entre las fracciones a expensas de un descenso de la albúmina. Se observa un período previo al en que se establece la hipoproteinemia constante, en el que es necesario extraer una mayor cantidad de proteína por plasmaferesis que en el período de estado de la hipoproteinemia, y en el que se extrae una mayor cantidad de albúmina que de globulina; cuando se agota esta capacidad de reserva se establece la hipoproteinemia con gran descenso de la albúmina y persistencia de la globulina inmodificada. Estudiando los factores que regulan la regeneración en estas hipoproteinemias, se comprueba que la capacidad para producir albúmina es más sensible a los factores nocivos que la capacidad para formar globulina y que todos los factores que favorecen la regeneración de la proteinemia favorecen la regeneración de la albúmina.

En las hipoproteinemias tóxicas se observan resultados similares y después de discutir el valor de algunas excepciones se llega a la conclusión de que siempre que se produce una hipoproteinemia experimental, sea por plasmaferesis crónica, por dieta oligo o apteica, mixtas y tóxicas, se establece siempre un desequilibrio entre la albú-

mina y globulina con un descenso de la primera y persistencia o aumento de la segunda.

En la hiperproteinemia experimental también se produce el desequilibrio entre albúmina y globulina con aumento de ésta y descenso de la primera.

Se exponen brevemente como ejemplos característicos los procesos de la patología humana en los que se presenta una hipoproteinemia o una hiperproteinemia más acusadas y después de discutir algunas excepciones, algunas de ellas que deben considerarse como pseudo-disproteinemias, se destaca que igualmente como ocurría en patología experimental se produce el desequilibrio entre las fracciones constantemente en el mismo sentido, es decir, a expensas de un descenso de la albúmina y persistencia o aumento de la globulina.

El hecho fué destacado por nosotros hace unos años y aparece en la literatura antes y después de nuestra observación, ya en relación con las hipoproteinemias o hiperproteinemias, ya como un hecho general en unas y otras. Se señalan las observaciones de estos últimos años de los autores que más insisten y valoran este hecho y las personales obtenidas mediante la curva de fraccionamiento con sulfito o hiposulfito sódicos en las que se demuestra como hecho característico en todos los sueros patológicos el descenso de la curva en zona de globulinas para llegar a la de la albúmina por debajo de los valores normales.

Después de esta síntesis de datos bibliográficos y personales se deduce de los resultados de la hipoproteinemia por plasmaferesis, por carencia o mixtas por carencia y plasmaferesis, que el organismo tiene tendencia a mantener constante el equilibrio normal entre las fracciones de proteínas del plasma y mientras los mecanismos de compensación no fallen o no se agoten las capacidades de reserva, se mantiene en circulación una mayor proporción de albúmina y solamente es cuando fracasan estos mecanismos de compensación cuando se produce una disproteinemia. Una vez establecida la disproteinemia, sea del tipo que sea, tanto experimental como clínica, se produce el desequilibrio entre las fracciones a expensas de la albúmina.

Es por todo ello que creemos se puede llegar a formular una ley general de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas que diga: *Siempre que se produce una perturbación no compensada del metabolismo de las proteínas plasmáticas se establece un desequilibrio entre sus fracciones en el sentido de un déficit de la fracción albúmina.*

Se discuten las hipótesis que existen para explicar este hecho general a base de dos posibilidades fundamentales, a) que las fracciones de proteínas plasmáticas tengan una génesis independiente

Si las fracciones son genéticamente independientes, este hecho unas de otras y, b) que sean genéticamente interdependientes.

general podría explicarse de tres maneras: 1.^a) Que toda noxa patógena capaz de producir una disproteinemia actúe inhibiendo el órgano o los mecanismo formadores de albúmina y, por el contrario, estimule o no afecte a los formadores de globulina. 2.^a) Que en última instancia toda noxa patógena productora de disproteinemia actúe por un mecanismo único; y, 3.^a) Que sea la resultante de un mecanismo orgánico de regulación. Después de un estudio crítico de estas tres hipótesis se consideran muy difíciles de aceptar y por ello que la explicación de este hecho general de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas no puede buscarse a base de una independencia

genética entre las fracciones, sino por el contrario a base de su interdependencia genética.

b) A base de la interdependencia genética entre las fracciones pueden plantearse dos hipótesis: 1.^a) Que la dependencia genética tenga lugar en la propia célula u órgano en que se originan; o 2.^a) Que ocurra a posteriori en otro territorio orgánico. Dentro de estas hipótesis caben dos posibilidades, a saber, que el paso de una a otra fracción se produzca en el propio plasma circulante o en un órgano especial encargado de esta función.

Se discuten estas hipótesis y aunque se considera que la que explica mejor la fisiopatología general de las proteínas plasmáticas es la que supone el paso de una a otra fracción en el propio plasma circulante, no se cree posible aceptar o rechazar definitivamente ninguna de ellas, pero que para explicar la ley fundamental de la fisiopatología de las proteínas plasmáticas es necesario aceptar la interdependencia genética entre sus fracciones.

Se señala finalmente que esta ley fundamental ha de tenerse en cuenta al discutir los problemas relacionados con el origen y metabolismo de las proteínas plasmáticas y que presenta gran importancia para su resolución.

Summary

A synthesis of the general Physiopathology of the plasma proteins has been established, by General Physiopathology of plasma proteins being understood as a study of modifications of the fractions considered as a whole without taking into account those which present a specific function (Fibrinogen, prothrombin, esterases, iodoproteins, etc.). After studying the experimental and clinical disproteinemias a general law is established and discussed.

In the experimental disproteinemias are separately considered the hyperproteinemias and the hypoproteinemias and amongst the latter the hypoproteinemias by plasmapheresis, by diets low in protein, combined (plasmapheresis and diets low in protein) and finally the toxic hypoproteinemias (In this group are those obtained by the functional disturbance of an organ or system the result of surgical intervention or by the injection of substances or chemical products of various kinds).

From the study of the bibliography and from personal experiment it can be shown that in the hypoproteinemias by plasmapheresis: In the acute plasmapheresis an hypoproteinemia is obtained in which the relative proportion between the fractions is not modified. In the subacute plasmapheresis an hypoproteinemia is obtained in which a greater proportion of albumin than globulin is maintained within the circulation. If when this are produced the animal presents and state of shock followed by a bad regeneration in the next 24 hours, an hypoproteinemia is obtained with greater proportion of globulin. In the chronic plasmapheresis, in the stage of exhaustion of reserve or compensatory mechanism, is obtained an hypoproteinemia with greater proportion of globulin.

Studying the regeneration of the fractions in this different kinds of hypoproteinemia is shown that following and acute plasmapheresis the rate of regeneration is rapid in the first 24 hours and the first fraction to be regenerated is the albumin. After a subacute plasmapheresis without shock the regeneration is also rapid at 24 hours and the first fraction to be regenerated is the albumin. In the subacute

plasmapheresis with shock the regeneration is small and a great increase of globulin over albumin is observed. The regenerative stage following a chronic plasmapheresis is characterized by a more or less rapid return of the albumin fraction to normality.

In the hypoproteinemias by diets low in protein is seen in the no regenerative stage that the globulin is practically without variation and the albumin is clearly lower, and on the other hand the inverse phenomenon is typical of the regenerative stage, that is to say the comparatively rapid recovery of the normal value of the albumin fraction.

In the hypoproteinemias by plasmapheresis and diets low in protein is shown too and unbalanced condition due to a diminution in the albumin. A previous stage is presented in which it is necessary to extract by plasmapheresis a greater amount of protein than in the stage of established hypoproteinemia. In this early stage there is extracted a greater quantity of albumin than of globulin. When this reserve capacity is exhausted an hypoproteinemia is established with a great diminution in the albumin and without variation in the globulin. A study of the factors regulating the regeneration of this hypoproteinemias shows that the capacity of albumin production is more sensitive to the noxious factors than the capacity to produce globulin and that all the factors that stimulate the regeneration of the proteinemia stimulate the production of albumin.

In the toxic hypoproteinemias similar results are shown and after discussing the value of some exceptions one reaches the conclusion that whenever an experimental hypoproteinemia is produced be it through plasmapheresis, diets low in protein, combined (plasmapheresis and diets low in protein) or toxic, a disequilibrium is established between the albumin and the globulin with a fall in the former and a state of no change or an increase in the latter.

A study of what has written about the hyperproteinemias shows the same disequilibrium with a fall in the albumin and a rise in the globulin.

Characteristic examples are shown in the processes of human pathology which present an hypoproteinemia or hyperproteinemia more pronounced, and after discussing certain exceptions, some of this must be considered as pseudo-disproteinemias, it is evident that as occurs in experimental pathology, the disequilibrium is produced between the fractions and always in the same manner, i. e., with a fall in the albumin and no change or increase in the globulin.

There must be noted the recent observations of several authors who insist upon the importance of this fact and the personal observations made obtaining the fractioning curve with sodium sulfite or thiosulphate. In this are shown the characteristic fact in all the pathological serums the drop of the curve in the globulin zone to arrive at the albumin below normal values.

After this synthesis of bibliographic and personal study there can be deduced from the results of hypoproteinemia by plasmapheresis, diets low in protein or combined, that the organism is inclined to maintain the normal equilibrium between the fractions of plasma proteins and as long as the compensatory mechanisms do not break down or reserve capacity be not reduced, a larger proportion of albumin is kept in the circulation and it is only when such compensatory mechanism breaks down that disproteinemia is produced. Once disproteinemia has been established of whatever type it may be, wether experimental or clinical, the disequilibrium between the fractions is at the expense of the albumin.

It is for all this that we believe it possible to arrive at formulating a general law for the physiopathology of the plasma proteins, as follows: *whenever there be produced an uncompensated disturbance of the plasma proteins metabolism a disequilibrium of its fractions is established in the sense of a deficit in the albumin fraction.*

The hypothesis in explanation of this general fact are discussed on a basis of two fundamental possibilities, a) that the fractions of plasma proteins are of independent origin, and b) that they are genetically interdependent.

a) If the fractions are genetically independent, this general fact could be explained in three ways, 1st) that every pathogenic cause able to produce a disproteinemia weakens the organ or mechanism which produce the albumin and, on the other hand, stimulate or do not affect the globulin producer. 2nd) that in the last instance, all pathogenic cause producer of a disproteinemia actuate through only one mechanism. 3rd) that it be the resultant of a body regulatory mechanism. After a critical study of this three hypothesis one finds them hard to accept and, therefore, the explanation of this general fact of the physiopathology of the plasma proteins cannot be looked for in genetic independence between the fractions, but rather on a basis of their genetic interdependence.

b) In this interdependence of the fractions two hypothesis may be suggested. 1st) that the genetic dependence may exist in the cell or organ of their origin or 2nd) that it occur later in another organic territory. Within this hypothesis two possibilities presents themselves, namely, that the change from one on the other be produced in the circulating plasma itself or in an special organ amongst whose activities may be this particular function.

This hypothesis are discussed it may be considered that it is better explained the general Physiopathology of the plasma proteins that which supposes the change from one to the other in the circulating plasma itself, it is not possible to accept or refute one or other of them, but to explain this fundamental law the genetic interdependence amongst the fractions must to be accepted.

Finally it is clear that this fundamental law must be taken into account in the discussion of the problems related to the origin and metabolism of the plasma proteins and this is of great importance in its solution.

Bibliografía

- (1) ABEL, J. J. y ROWNTREE, L. G.: Experimental and clinical studies of the blood with an appeal for more extended clinical training for the biological and medical investigator. *Science*, 42, 141. 1915 (cit. por Barker y Kirk (19).
- (2) ABELIN, I.: Zur Physiologie des Eiweissstoffwechsels. En *Zur Chemie, Physiologie und Pathologie des Eiweisses*. Paul Haupt, Berna. 1944.
- (3) ABRAMI P. y WALLISCH, R.: Modifications du sérum sanguin au cours des cirroses du foie avec ascite. Inversion du rapport sérines globulines. *C. R. Soc. Biol.*, 101, 291, 293. 1929.
- (4) ACHARD, CH., BARIETY, M., CODOUNIS, M. y HADJIGEORGES, E.: Amylose expérimentale et perturbation de l'équilibre protidique du sang chez la chien par injections intraveineuses de caseinate de soude. *C. R. Soc. Biol.* 108, 702, 704. 1931.

- (5) ACHARD, CH. y PIETTRE M. : Contribution à l'étude des protéines sériques dans la néphrose lipoidique. *C. R. Soc. Biol.* **104**, 49, 51. 1930.
- (6) ALCOCK, R. S. : The synthesis of proteins in vivo. *Physiol. Rev.* **16**, 1, 18. 1936.
- (7) ALLISON, J. B., SEELEY, R. D., BROWN, J. H. y ANDERSON, J. A. : Evaluation of proteins in hypoproteinemic dogs. *Jour. Nut.* **31**, 237, 247. 1946.
- (8) ALLISON, J. B., SEELEY, R. D., BROWN, J. H. y FERGUSON, F. P. : Some effects on depletion and repletion in proteins on body fluids in adult dogs. *Proceed. Soc. Exp. Biol. a. Med.* **63**, 214, 217. 1946.
- (9) ANDREU URRA, J., VILLAR CASO, J. y PALMA ALONSO, J. : Estudios sobre la génesis de las proteínas de la sangre. I. Las proteínas de la sangre y la médula ósea en la enfermedad de los edemas. *Rev. Clin. Esp.* **4**, 255, 260. 1942.
- (10) ARMSTRONG, S. H., NELSON, B. G., PARNES, L. A. y SIGHT, R. : Molecular weight distributions on the globulins in the nephrotic syndrome. *Jour. Clin. Inv.* **29**, 796, 797. 1950.
- (11) AZNAR REIG, H. y FERNÁNDEZ CRUZ, A. : Estudios de las propiedades físicas del suero en la insuficiencia alimenticia. El peso específico del suero de los sujetos enfermos por insuficiencia alimenticia. *Medicina*, **11**, II, 268, 273. 1943.
- (12) BÄCHER, S. y KOSIAN, M. M. : Der Eiweissaufbau, insbesondere das Globulin-Albuminverhältniss (Eiweissquotient) in Immuniseris. *Bioch. Zeitschr.* **145**, 324, 344. 1924.
- (13) BAILEY K. : Fibrous proteins as components of biological systems. *Brit. Med. Bull.* **5**, 338, 342. 1948.
- (14) BARKER, M. H. y KIRK, E. J. : Experimental edema (nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patients. *Arch. Int. Med.* **45**, 319, 346. 1930.
- (15) BARNETT, C. W., JONES, R. B. y COHN, R. B. : The maintenance of a normal plasma protein concentration in spite of repeated protein loss by bleeding. *J. Exp. Med.* **55**, 683, 693. 1932.
- (16) BAYRD, E. D. y HECK, F. J. : Multiple myeloma. A review of eighty three cases. *J. A. M. A.* **133**, 147, 157. 1947.
- (17) BENDITT, E. P., WISSLER, R. W., WOODBRIDGE, R. L., ROWLEY, D. A. y STEFEE, C. H. : Loss of body protein and antibody production by rats in low protein diets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **70**, 240, 243. 1949.
- (18) BENNHOLD, A., KYLIN, E. y RUSZNYAK, St. : Die Eiweisskörper des Blutplasmas. Theodor Steinkopff. Dresde. Leipzig. 1938.
- (19) BERGER, W. : Cit. por PERLZWEIG, DELRUE y GESCHICHTER (234) y por DU BOIS, A. N. (78).
- (20) BERRI, N. : Il rapporti siero albumine-sieroglobuline nello shock traumatico. *Pathologica*, **39**, 190, 199. 1947.
- (21) BEVACQUA, V., BONVINI, E., GIANNI, A. y POLI, E. : Emoplas-mopatia da sali d'oro. *Biologica Latina*, **2**, 479, 497. 1949-50.
- (22) BIANCHI, C. : La protidogenesi ematica nella dottrina e nella pratica medica. *Schweiz. Med. Woch.* **77**, 43, 46. 1947.
- (23) BICKEL, G. : Les maladies par carence proteinique. *Bruxelles Médicale*, **27**, 1091, 1105 y 1175. 1947.

- (24) BICLER, M. M., ECKER, E. E. y SPIES, T. D.: Serum proteins in hypoproteinemia due to nutritional deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* **32**, 130, 138. 1947.
- (25) BING, J.: Some cases of hyperproteinemia (Late diagnosis of myeloma — The formol gel reaction — Bence Jones's Proteinuria and renal lesions). *Act. Med. Scand.* **88**, 478, 491. 1936.
- (26) BING, J.: The formolgel reaction and other globulin reactions. *Act. Med. Scand.* **41**, 336, 356. 1937.
- (27) BING, J. y PLUM, P.: Serum proteins in leucopenia (contribution on the question about the place of formation of the serum protein). *Act. Med. Scand.* **42**, 415, 428. 1937.
- (28) BJORNEBOE, M.: The specific protein in rabbit antipneumococcal serum and its relation to the increase of serum protein during immunization. *Jour. Immunol.* **37**, 201, 206. 1939.
- (29) BJORNEBOE, M., BRUN, C. y RAASCHOU: Colloid osmotic pressure in chronic hepatitis. *Arch. Int. Med.* **83**, 539, 546. 1949.
- (30) BLASZO, S. y VARGA, T.: Le sang homologue et du même groupe, comme une substance reticulo-endothéliale active. *Rev. d'Immunol.* **5**, 205, 207. 1939.
- (31) BLOCK, R. J.: The basic aminoacids of serum proteins. *J. Biol. Chem.* **103**, 261, 267. 1933.
- (32) BLOCK, R. J.: The basic aminoacids of three crystalline mammalian hemoglobins. Further evidence for a basic «aminoacid anlage» of tissue proteins. *J. Biol. Chem.* **105**, 663, 666. 1934.
- (33) BLOCK, R. J.: The basic aminoacids of serum proteins (orosins). IV. A chemical relationship between various avian orosins. A note on some proteins of the egg. *J. Biol. Chem.* **105**, 455, 461. 1934.
- (34) BLOCK, R. J., DARROW, D. C. y CARY, M. K.: The basic aminoacids of serum proteins. III. A chemical relationship between serum proteins of various origins. *J. Biol. Chem.* **104**, 347, 350. 1934.
- (35) BLOOMFIELD, A. L.: The effect of carrot feeding on the serum protein concentration of the rat. *J. Exp. Med.* **59**, 687, 698. 1933.
- (36) BLOOMFIELD, A. L.: The effect of various protein rations on the serum protein concentration of the rat. *J. Exp. Med.* **61**, 465, 471. 1935.
- (37) BLUMBERG, R. W., y CASSADY, H. A.: Effect of measles on nephrotic syndrome. *Amer. Jour. Dis. Children.* **73**, 151, 166, 1947.
- (38) BONSSER, J. y VERNAUT, P.: Les maladies de Kahler sans manifestations osseuses classiques. *Le Sang.* **21**, 28, 37. 1950.
- (39) BOORMAN, K. E. y DOOD, B. E.: An incomplete form of alpha-agglutinin. *Nature*, **158**, 589. 1946.
- (40) BOURDILLON, J.: Osmotic pressure study of protein fractions in normal and in nephrotic subjects. *J. Exp. Med.* **69**, 819, 830. 1939.
- (41) BOYD, R. J.: Hepatic function during the hypoproteinemia of renal disease. *Arch. Int. Med.* **83**, 298, 304. 1949.
- (42) BOYD, W. C.: The effect of high pressures on hemagglutinating antibodies. *J. Exp. Med.* **83**, 401, 407. 1946.

- (43) BOYER, D., BALLOU, G. N. y MURRAY, L. J. : The combination of fatty acids and related compounds with serum. III. The nature and extent of the combination. *J. Biol. Chem.* **167**, 407, 424. 1947.
- (44) BRUCKMAN, D'ESOPO y PETERS : cit. por (74).
- (45) CANTO, A. : Variations des proteines du plasma sanguin après l'hépatectomie. *C. R. S. Biol.* **104**, 1103, 1104. 1930.
- (46) CARTWRIGHT, G. E., SMITH, E. L., BROWN, D. M. y WINTROBE, M. M. : Electrophoretic analysis of sera of normal and hypoproteinemic swine. *J. Biol. Chem.* **176**, 585, 589. 1948.
- (47) CAYER, D. y NABORS, G. C. : A clinical evaluation of the total blood proteins and the albumin and globulin fractions in hospitalized patients. An analysis of data on 300 cases. *Southern Med Jour.* **40**, 144, 751. 1947.
- (48) CHANUTIN, A., HORTENSTINE, J. C., COLE, W. S. y LUDEWIG, S. : *J. B. Chem.* **123**, 247, 1938 (cit. por 256).
- (49) CHASE, J. H., WHITE, A. y DOUGHERTY, T. F. : Enhancement of circulating antibody concentration by adrenal cortical hormones. *Jour. Immuno.* **52**, 101, 112. 1946.
- (50) CHO HA LI : Electrophoresis of rat plasma. II. The effect of adrenocorticotrophic hormone. *J. Biol. Chem.* **167**, 487, 493. 1947.
- (51) CHOW, B. F. : The correlation between the albumin and alpha globulin contents of plasma. *Jour. Clin. Inv.* **26**, 883, 886. 1947.
- (52) CHOW, B. F., ALLISON, J. B., COLE, W. H., SEELEY, R. D. : The effect of protein depletion on plasma proteins in the dog measured by electrophoretic analysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* **60**, 14, 17. 1945.
- (53) CHOW, B. F., ALPER, C. y DE BIASE, SH. : The effect of retention of nitrogen in casein or lactalbumin hydrolysates in the regeneration of plasma proteins of protein depleted dogs. *J. Nutrition.* **38**, 319, 330. 1949.
- (54) CHOW, B. F., HALL, L., DUFFY, B. J. y ALPER, C. : A micro-method for the determination of the human albumin globulin, and hemoglobin contents. *Jour. Lab. Clin. Med.* **33**, 1440, 1446. 1948.
- (55) CHOW, B. F., SEELEY, R. D., ALLISON y KOLE, W. H. : The effect of repletion on the plasma proteins in the dog measured by electrophoretic analysis. *Arch. of Bioch.* **16**, 69, 78. 1948.
- (56) CLAVERT, J. y DUVAL, M. : Modification des globulines sériques chez le canard sous l'action de la folliculine. *C. R. Soc. Biol.* **1939**, 208, 209. 1945.
- (57) COELHO, CH y ROCHETA, J. : La glande thyroïde et le métabolisme des protéines. *C. R. Soc. Biol.* **108**, 193, 195. 1931.
- (58) COELHO, CH. y ROCHETA, J. : Pathogenie de la néphrose chronique pure (Néphrose lipidique). *Presse Méd.* **39**, 1875, 1877. 1931.
- (59) COOPER, G. R., REIN, CH. y BEARD, J. W. : Electrophoretic analysis of Kala-azar human serum hypergammaglobulinemia associated with seronegative reaction for syphilis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **61**, 179, 183. 1946.
- (60) CORONA, L. : Química normal y patológica de la sangre. *Ed. Zig-Zag*. Santiago de Chile. 1948.

- (61) COSTABILE, V.: Influenza del sistema reticuloendoteliale en alcune reazioni diagnostiche. Cit. por PITTALUGA en *Enfermedades del sistema reticulo-endotelial*. Madrid. 1934.
- (62) CSATARY, A.: *Deutsch. Arch. Klin. Med.* **48**, 258, 1891 (cit. por 171).
- (63) CURLETTO, R. y MAGISTRETTI, F.: L'emoplasmopatia della poliartrite cronica primaria. *Haematologica Archivio*. **33**, 529, 547. 1949.
- (64) CUTTING, W. C. y CUTTER, R. D.: Plasma protein regeneration after bleeding in the rat. *Amer. J. Physiol.* **114**, 204, 206. 1935.
- (65) CUTTING, W. C., y CUTTER, R. D.: Total plasma proteins in normal and fasting rats. *Amer. J. Physiol.* **113**, 150, 158. 1935.
- (66) CUVELIER, R. y PATOIR, G.: La régénération des albumines du sérum sanguin après la saignée chez le chien. *C. R. Soc. Biol.* **111**, 16, 18. 1932.
- (67) DENTON, M. C. y KOHMAN, E.: Feeding experiments with raw and boiled carrots. *J. Biol. Chem.* **36**, 249, 263. 1918.
- (68) DELSAL, J. L. y MACHEBOEUF, M.: Recherches sur les phosphoaminolipides du sérum sanguin. Nature des phospholipides liés aux albumines du sérum de cheval à l'état de cenapses acidoprecipitables. *Bull. Sol. Ch. Biol.* **25**, 328, 360. 1943.
- (69) DERER, L. y STEFANUTTI, P.: Über das Verhalten des Serum-eiweisses im Histaminschock. *Biochem. Zeitschr.* **223**, 408, 420. 1920.
- (70) DE VRIES, J. H.: The effect of adrenocorticotrophic hormone on circulating antibody levels. *Jour. Immuno.* **65**, 1,5. 1950.
- (71) DICK, M. W., WARWEG, E. y ANDERSCH, M.: Acacia in the treatment of nephrosis. *J. A. M. A.* **105**, 654, 657. 1935.
- (72) DICKER, S. C.: The effects of progressive nutritional hypoproteinaemia on the extracellular-fluid phase and plasma colloid osmotic pressure in rats. *Biochem. Jour.* **43**, 444, 453. 1948.
- (73) DIRR, K.: Einiges über die Serumeiweiskörper und deren Bedeutung. *Ergeb. Inn. Med.* **57**, 260, 296. 1939.
- (74) DODD, K. y MINOT, A. S.: Edema in infancy and childhood as an expression of chronic dietary insufficiency. *The Jour. of Pediat.* **8**, 442, 451. 1936.
- (75) DOERR, R.: Die Immunitätsforschung. Band I. Antikörper. *Springer*, Viena. 1947.
- (76) DOUGHERTY, T. F., CHASE, J. H. y WHITE, A.: Pituitary adrenal cortical control of antibody release from lymphocytes. Explanation of the anamnestic response. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* **58**, 135, 140. 1945.
- (77) DONZELOT, E., KAUFFMANN, H. y ESCALLE, E.: Etude des protides du sérum sanguin dans les endocardites infectieuses subaigües. *Arch. d. malad. d. coeur. c. d. vais.* **42**, 405, 413. 1949.
- (78) DU BOIS, A. H.: Variations des albumines et de la pression colloïdo-osmotique du sérum sanguin sous l'influence du blocage reticuloendothélial. *C. R. Soc. Biol.* **188**, 637, 639. 1931.
- (79) DUBUISSON, M., MALMEJAC, J., CRUCK, S. y CHARDON, G.: Sur les échanges sélectifs des capillaires aux protéines pendant le choc histaminique. *C. R. Soc. Biol.* **141**, 805, 806. 1947.

- (80) ECK, M. y DESBORDES, J. : Sur les rapports existant entre le pouvoir cholesterolytique d'un sérum et sa teneur en protéines. *C. R. Soc. Biol.* **117**, 615, 618. 1934.
- (81) ECKER, E. E. : Conferencia pronunciada en la Fac. de Medicina de Barcelona. Noviembre 1950.
- (82) EDSALL, J. T., FOSTER, J. P. y SCHEINBERG, H. : Studies on double refraction of flow. III. Human fibrinogen an fraction. I. of human plasma. *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 27, 31. 1947.
- (83) EHRSTROM, M. Ch. : Über veränderte physikalische Eigenschaften der Plasmaproteine bei Nephrose. *Act. Med. Scand.* **90**, 427, 444. 1936.
- (84) EISEN, H. N., MAYER, M. M., MOORE, D. H., TARR, R. y STOERK, H. C. : Failure of adrenal cortical activity to influence circulating antibodies and gamma globulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* **65**, 301, 306. 1947.
- (85) ELLINGER cit. por (16).
- (86) EMMRICH, R. : Über die makromolekuläre Chemie der Serumproteine. IV. Mitteilung : Hypoproteinämien. *Zeits. f. d. Ges. Inn. Med. u. ihre Grenzgeb.* **4**, 604, 610. 1949.
- (87) EMMRICH, R. : Über die makromolekulare Chemie der Serumproteine. *Zeitschr. f. d. gesamt. Inn. Med. u. Grenzgeb.* **4**, 178, 181. 1949.
- (88) EPSTEIN, A. A. : *Amer. J. Med. Sc.* **154**, 638. 1917. (cit. por 171.)
- (89) EPSTEIN, A. A. : *Amer. J. Med. Sc.* **163**, 167. 1922. (cit. por 171.)
- (90) EPSTEIN, A. y LAUDE, H. : Studies on blood lipoids. I. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism. *Arch. Int. Med.* **30**, 562, 577. 1922.
- (91) FARKAS, VON : Der Kolloiddruck des Blutes. En *Die Eiweisskörper des Blutplasmas*, pág. 144 a 219. Th. Steinkopff. Dresde y Leipzig, 1938.
- (92) FEIGL, J. : Neue Beiträge zur deskriptiven Biochemie gewisser Ödemzustände. I. Untersuchungen an Blut und Serum. *Bioch. Zeits.* **85**, 365, 405. 1918.
- (93) FIESSINGER, N. y MILE, GOTHIE, S. : L'évolution de l'équilibre albumine-globuline du sérum après l'hépatectomie totale et la fistule d'Eck chez le chien. *C. R. Soc. Biol.* **112**, 1053, 1055. 1933.
- (94) FILINSKI, W. : L'augmentation du taux de la globuline dans le sérum du sang comme résultat de l'insuffisance hépatique. *Presse Méd.* **30**, 236, 237. 1922.
- (95) FISHBERG, E. H. : The relation of the serum proteins and lipoids to the osmotic pressure. *J. Biol. Chem.* **81**, 205, 214. 1929.
- (96) FLEISCHACKER, H. y KLIMA, R. : Beitrag zur Kenntnis des multiplen Myeloms, der plasmacellulären Leukämie und des plasmacellulären Granuloms. Mit besonderer Berücksichtigung der bioptischen Knochenmarkuntersuchung. *Folia Haemat.* **56**, 5, 17. 1937.
- (97) FOLEY, E. F., KEETON, R. W., KENDRICK, A. B. y DARLING, D. : Alterations of serum proteins as an index of hepatic failure. *Arch. Int. Med.* **60**, 60, 64. 1937.
- (98) FRANKE, M., TOCZYSKI, T. y LANKOSZ, J. : L'hépatectomie et

- le taux des corps azotés dans le sang. *C. R. S. Biol.* **119**, 1209, 1212. 1935.
- (99) FRISCH, R. A., MENDEL, I. B. y PETERS, J. P.: The production of edema and serum protein deficiency in white rats by low protein diets. *J. Biol. Chem.* **84**, 167, 177. 1929.
 - (100) FRUGONI, C.: Nefrosis lipidea. *Policlinico (Scz. Practica)*. **39**, 1605, 1615. 1932.
 - (101) GALAN, E.: Nephrosis in children. I. Observations in 84 patients. II. Clearance and saturation tests. *Arch. Int. Med.* **77**, 328, 350. 1949.
 - (102) GARDNER, J. A. y GAINSBOROUGH, H.: The attraction of the proteins of plasma for esters. *Biochem. J.* **21**, 141, 147. 1937.
 - (103) GIGON, H., GUBRER, J. y NOVERRAZ, M.: Quelques remarques sur les protéines du sang et leur détermination. *Schw. Med. Woch.* **77**, 46, 48. 1947.
 - (104) GILBERT, A. y CHERAY, M.: Diminution des substances albumineuses du sérum sanguin chez les cirrhotiques ascitiques. *Med. Soc. Biol.* **63**, 487. 1907 (cit. por 225).
 - (105) GJESSING, E. C. y CHANUTIN, A.: An electrophoretic study of plasma and plasma fractions of normal and injured rats. *J. Biol. Chem.* **169**, 657, 665. 1947.
 - (106) GLASS, I.: Les proteides du sang pathologique. *Presse Med.* **51**, 54. 1940.
 - (107) GOMAR, F.: hiperproteinemia por resección gástrica (estudio etiopatogénico). «Ed. Saber». Valencia, 1950.
 - (108) GORODNER, A.: La protidemia. Su valor clínico. Tesis. Buenos Aires, 1941.
 - (109) GOUNELLE, H., BACHET, M. y MARCHE, J.: La protidémie au cours des oedemes de dénutrition. *C. R. Soc. Biol.* **136**, 421, 422. 1942.
 - (110) GOUNELLE, H., MARCHE, J. y BACHET, M.: La formule protidique de la phase anté-édémateuse dans les édème. *C. R. Soc. Biol.* **136**, 408, 409. 1942.
 - (111) GOUNELLE, H., SASSIER, R. y DELBARRE, F.: Modification des protides du sérum au cours des premières phases de la dénutrition. *C. R. Soc. Biol.* **139**, 258, 260. 1945.
 - (112) GRAS, J.: Estudios acerca de las proteínas plasmáticas (mediante la zona de termoacicoagulación) y su posible ciclo fisiológico. *Medicina Clínica*, **4**, 15, 41. 1946.
 - (113) GRAS, J.: Experimentos no publicados.
 - (114) GRAS, J. y FOZ, A.: Producción de disproteinemias experimentales en conejos mediante la inyección de tinta china o rojo congo. Para publicar en esta revista.
 - (115) GRAS, J. y FOZ, A.: Valor de las alteraciones plasmáticas en el estudio de la endocarditis lenta. Rapports et communication 2º. Congrès International de Médecine d'Ostende. Agosto 1949 Desclés de Brouwer, 1950.
 - (116) GRAS, J. y GRAS, S.: Estudio comparativo entre las curvas de fraccionamiento de las proteínas del suero y las curvas de aglutininas ante *S. Typhosa* en el hombre. En prensa en *Rev. Clin. Esp.*
 - (117) GRAS, J. y SALAZAR, M.: Curvas de fraccionamiento con sul-

- fito e hiposulfito sódico de las proteínas del suero. I. Sueros humanos normales. *Rev. esp. de Fisiol.* **6**, 113, 124. 1950.
- (117 b) GRAS, J. y SALAZAR, M.: Curvas de fraccionamiento con sulfito e hiposulfito sódico de las proteínas del suero. II. Fraccionamiento con sulfito sódico de sueros humanos patológicos. *Medicina Clínica.* **15**, 404, 410. 1950.
- (118) GRENET, H.: Disminution des albumines du sérum sanguin chez les hépatiques. *Med. Soc. Biol.* **63**, 532. 1907 (cit. por 225).
- (119) GRIFFITS, J. J.: Agglutination and an agglutinating «Blocking» property in serum from known cases of Brucellosis. *Public Health Reports* **24**, 865, 875. 1947.
- (120) GUTMAN, A. B.: The plasma proteins in disease. En «Advances in protein chemistry». T. **4**, 155, 250. 1948. Academic Press Inc. New York.
- (121) GUTMAN, A. B., MOORE, D. H., GUTMAN, E. B., McCLELLAN, V. y KABAT, E. A.: Fractionation of serum proteins in hyperproteinemia with special reference to multiple myeloma. *J. Clin. Inv.* **20**, 765, 783. 1941.
- (122) HALL, C. E.: Electron microscopy of fibrinogen and fibrin. *J. Biol. Chem.* **179**, 857, 864. 1949.
- (123) HARKNESS, J.: The plasma protein equilibrium factor: a new chemical determination of clinical significance. *Bioch. a. Bioph. Act.* **3**, 34, 43. 1949.
- (124) HARKNESS, J. y WHITTINGER, R. R.: A hypothesis of equilibrium between the proteins of human blood plasma and serum; and some consequences of this hypothesis. *Anal. Chim. Act.* **1**, 153, 157. 1947.
- (125) HAUROWITZ, F.: Chemie der Antigene und der Antikörper. Cap. II de Kallos P. Fortschritte der Allergielehre. Karger, Basilea 1939.
- (126) HEIDELBERGER, H. y KENDALL, F. E.: The precipitin reaction between type III Pneumococcus polysaccharide and homologous antibody. *J. Exp. Med.* **61**, 563, 591. 1935.
- (127) HEIDELBERGER, M., KENDALL, F. A.: A quantitative theory of the precipitin reaction III. The reaction between crystalline egg albumin and its homologous antibody. *Jour. Exp. Med.* **62**, 697, 720. 1935.
- (128) HEIDELBERGER, M., TREFFERS, H. P. y MAYER, M.: A quantitative theory of the precipitin reaction VII. The egg albumin antibody reaction. *J. Exp. Med.* **71**, 271, 282. 1940.
- (129) HELD, A. y BEHR, C. H.: Die Rolle des Reticuloendothels bei der Bildung des Fibrinogens. *Klin. Woch.* **13**, 1120-1124. 1934.
- (130) HENRIQUES, V. y KLAUSEN, E.: Untersuchungen über den Serumalbumin- und Serumglobulingehalt des Serums unter wechselnden Umständen. *Biochem. Zeitschr.* **254**, 414, 433. 1932.
- (131) HERKEN, H.: Über den Nachweis von Strukturveränderungen des Serumalbumins mit Hypoclorit. *Verhand. Deutsch. Ges. f. Inn. Med.* **55**. Kongress. Wiesbaden, 1949.
- (132) HERKEN, H. y SCHUNK, J.: Über den Nachweis von Strukturveränderungen der Serumproteine mit Hypoclorit. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak.* **206**, 302, 313. 1949.

- (133) HILBER, A., LINDER, G. C., LUNDSGAARD, C. y VAN SLIKE, D. D.: Fat metabolism in nephritis. *J. Exp. Med.* 39, 931, 940. 1924.
- (134) HOLMAN, R. L., MAHONEY, R. B. y WHIPPLE, G. H.: Blood plasma protein given by vein utilized in body metabolism. II. A dynamic equilibrium between plasma and tissue proteins. *J. Exp. Med.* 59, 269, 282. 1934.
- (135) HOLMAN, R. L., MAHONEY, E. B. y WHIPPLE, G. H.: Blood plasma protein regeneration controlled by diet. I. Liver and casein as protein diet factors. *Jour. Exp. Med.* 59, 251, 267. 1934.
- (136) HOMBURGER, F., YOUNG, N. F., PETERMANN, M. y REIFENSTEIN, E. C.: Clinical description and chemical pathology of the syndrome of familial idiopathic disproteinemia. *Am. J. Med. Sc.* 4, 456. 1948.
- (137) JAFFE, R. M.: The reticulo-endothelial System. Handbook of Hematology de H. DOWNEY. Vol. II, pág. 977. Paul B. Hoeber, New York, 1938.
- (138) JAMESON, E.: The determination of plasma and serum proteins by electrophoresis. The effect of protein concentration and voltage changes on properties of different proteins. *Arch of Biochem.* 15, 389, 401. 1947.
- (139) JERSILD, M.: Diagnosing myelomatosis by complement fixation. *J. A. M. A.* 113, 1119, 1121. 1939.
- (140) JIMÉNEZ DÍAZ, C. y CASTRO MENDOZA, H.: La intervención del riñón en el metabolismo de la grasa. *Rev. Clin. Esp.* 29, 84, 89. 1948.
- (141) JIMÉNEZ DÍAZ, C., CASTRO MENDOZA, H., LÓPEZ RUIZ, F., MARINA, C., RODA, E., ORTIZ DE LANDAZURI, E. y LORENTE, L.: Estudios sobre los estados de desnutrición. III. Las proteínas del plasma y sus fracciones en los desnutridos y su evolución durante la renutrición. *Rev. Clin. Esp.* 6, 383, 405. 1942.
- (142) JIMÉNEZ DÍAZ, C., RODA, E., CASTRO MENDOZA, H., ORTIZ DE LANDAZURI, E., LORENTE, L. y MARINA, C.: Estudios sobre los estados de desnutrición. IV. Edemas, proteínas del plasma y diuresis: interrelaciones. *Rev. Clin. Esp.* 7, 25, 43. 1942.
- (143) JOLLES: Cit. por GRENET.
- (144) JONES, C.: M., EATON, F. B. y WHITE, J. C.: Experimental post-operative edema. *Arch. Int. Med.* 53, 649, 674. 1943.
- (145) JÜRGENS, R.: Der Ursprung der Plasmaeiweisskörper, en «Die Eiweisskörper des Blutplasmas». Dresden, Leipzig, 1938.
- (146) JUERGENS y GEBHARDT: cit. por JUERGENS en (145).
- (147) KABAT, E. A.: The molecular weight of antibodies. *J. Exp. Med.* 69, 103, 118. 1939.
- (148) KAGAN, B. M.: Studies on the clinical significance of the serum proteins. The relationship between the albumin globulin ratio, albumin, globulin and total protein. *Arch. Int. Med.* 71, 157. 1943.
- (149) KEILHACK, H.: Die Hyperproteinämie und Hypereuglobulinämie als Symptome einer chronischen aleukämischen Myelose. *Fol. Haemat.* 55, 406, 420. 1936.
- (150) KENNAWAY: citado por (211).

- (151) KERR, W. J., HURWITZ, S. H. y WHIPPLE, G. H. : Regeneration of blood serum proteins. I. Influence of fasting upon curve of protein regeneration following plasma depletion. *Amer. J. Physiol.* **47**, 356, 369. 1918, 19.
- (152) KERR, W. J., HURWITZ, S. H. y WHIPPLE, G. H. : Regeneration of blood serum proteins. II. Influence of diet upon curve of regeneration following plasma depletion. *Amer. J. Physiol.* **47**, 370, 378. 1918, 19.
- (153) KERR, W. J., HURWITZ, S. H., WHIPPLE, G. H. : Regeneration of blood serum proteins. III. Liver injury alone : Liver injury and plasma depletion : the Eck fistula combined with plasma depletion. *Amer. J. Physiol.* **47**, 379, 392. 1918, 19.
- (154) KIBRICK, A. C. y BLONSTEIN, M. : Fractionation of serum into albumin and alfa, beta and gama globulin by sodium sulfate. *Jour. Biol. Chem.* **176**, 983, 987. 1948.
- (155) KNUTTI, R. E., ERICKSON, C. C., MADDEN, S. C., REKERS, P. E. y WHIPPLE, G. H. : Liver function test and blood plasma protein formation. Normal and Eck fistula dog. *J. Exp. Med.* **65**, 455, 467. 1937.
- (156) KOHMAN, E. : The experimental production of edema as related to protein deficiency. *Amer. J. Physiol.* **51**, 378, 405. 1920.
- (157) KUMPF, A. E. : Experimental edema and lipemia produced by repeated bleeding *Arch. of Path.* **13**, 415, 432. 1932.
- (158) KUNKEL, G. H., AHREUS, E. H. y EISENMENGER, W. J. : Application of turbidimetric methods for estimation of gamma globulin and total lipid to the study of patients with liver disease. *Gastroent.* **11**, 499, 507. 1948.
- (159) KUNKEL, H. G. y WARD, S. M. : Plasma esterase activity in patients with liver disease and the nephrotic syndrome. *J. Exp. Med.* **86**, 325, 337. 1947.
- (160) KÜRTEH, H. : Untersuchungen über die Wirkungsweise von Formaldehyd auf Organkolloide. III. Formaldehyd und Eiweisquotient. *Biochem. Zeitschr.* **135**, 536, 545. 1923.
- (161) KÜRTEH, H. : Weitere Untersuchungen am Endocarditis lenta-Serum. *Klin. Woch.* **8**, 1704, 1707. 1929.
- (162) KWOK KEW CHENG : An experimental study of the relationship between plasma proteins and liver disturbance. *J. Path. a. Bact.* **61**, 23, 47. 1949.
- (163) LABBE, M., NEPVEUX, E. y ORNSTEIN, J. : Albumines dans la maladie de Basedow et l'hyperthyroïdie. *C. R. Soc. Biol.* **104**, 635, 637. 1930.
- (164) LAAKE, H. : Symptomatology and prognosis of lipoid nephrosis. *Act. Med. Scand.* **127**, 91, 106. 1947.
- (165) LANDSTEINER, K. : The specificity of serological reactions. Harvard University Press, Cambridge Mass. 1946.
- (166) LANUY, M., LAMOTTE, M. y LAMOTTE BARILLON, S. : Etude physico-chimique du sang et liquide d'édème dans les états de desnutrition. Soc. Med. Hop. de Paris. 21 junio 1946 (*Presse Med.* 6 julio 1946, pág. 455).
- (167) LEITER, L. : Experimental nephrotic edema. *Arch. Int. Mer.* **48**, 1, 32. 1931.
- (168) LEPORE, M. J. : Experimental edema produced by plasma protein depletion. *Arch. Int. Med.* **50**, 488, 505. 1932.

- (169) LEWIS, L. A. y PAGE, I. H.: Changes in the plasma protein patterns (Tiselius electrophoretic technic) of patients with hypertension and dogs with experimental renal hypertension. *J. Exp. Med.* 86, 185, 192. 1947.
- (170) LICHTENSTEIN, L. y EPSTEIN, E. T.: The blood lipoids in nephrosis and in chronic nephritis with edema. *Arch. Int. Med.* 47, 122, 127. 1931.
- (171) LINDER, G. C., LUNDGAARD, C. y VAN SLYKE, D. D.: The concentration of the plasma proteins in nephrosis. *J. Exp. Med.* 39, 887, 920. 1924.
- (172) LIPPMAN, R. W.: Effects of protein and fluid consumption upon plasma volume and circulating protein in the rat. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.* 67, 196, 198. 1948.
- (173) LOEPER, M., FORESTIER, J. y TONNET, J.: L'hyperalbuminose paradoxale du sang des cancéreux. *Presse Méd.* 29, 333, 334. 1921.
- (174) LOEPER, M., LEMAIRE, A. y TONNET, J.: La fonction proteo-classique du corps thyroïde. *Presse Méd.* 45, 1206, 1212. 1929.
- (175) LOEPER, M. y TONNET, J.: L'accroissement paradoxale des albumines du sérum de certains cancéreux. *C. R. Soc. Biol.* 83, 1032, 1033. 1920.
- (176) LOEPER, M. y TONNET, J.: L'hyperalbuminose du sérum des cancéreux est due à la globuline. *C. R. Soc. Biol.* 83, 1139, 1140. 1920.
- (177) LÖFFLER, W., WUHRMANN, F. y WUNDERLY, CH.: Les hyperproteinémies. Méthode d'investigation et signification clinique. Cong. Français de Méd. Genève, 1949, Masson ed. Paris, 1949, págs. 90 a 114.
- (178) LONGSWORTH, L. G. y MAC INNES, D. H.: An electrophoretic study of nephrotic sera and urine. *J. Exp. Med.* 71, 77, 82. 1940.
- (179) LÓPEZ RUÍZ, F.: Estudios sobre la proteinemia en la desnutrición y en la renutrición. *Med. Clínica* 3, 198, 215. 1944.
- (180) LOURAU, Mm.: Sur le mécanisme de la formation des agglutinines. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 26, 110, 114. 1944.
- (181) LUETSCHER, G. A.: Biological and medical applications of electrophoresis. *Physiol. Rev.* 27, 621, 642. 1947.
- (182) LUETSCHER, J. A.: A study of the mechanism of nephrotic edema. *Am. Soc. Clin. Invest.* 26, 1189. 1947.
- (183) MAC FARLANE, A. S.: An ultracentrifugal investigation of the serum proteins. *Biochem. Jour.* 29, 407. 1935.
- (184) MAC FARLANE, A. S.: The ultracentrifugal protein sedimentation diagram of normal human, cow and horse serum. *Biochem. Jour.* 29, 660, 693. 1935.
- (185) MAC FARLANE, A. S.: The ultracentrifugal analysis of normal and pathological serum fractions. *Biochem Jour.* 29, 1209, 1226. 1935.
- (186) MACH, R. S.: Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. Masson. Paris, 1946.
- (187) MACHABOEUF, M.: Conceptions modernes sur la structure des anticorps. *Exp. Ann. de Bioch. Méd.* 8, 245, 275. 1948.

- (188) MACHEBOEUF, M. y DIZERVO, L. : Méthode simplifiée d'obtention des cenapses lipidoprotéidiques acidoprecipitables du sérum. *C. R. S. Biol.* **132**, 268, 271. 1939.
- (189) MACHEBOEUF, M. y DUROJ, J. : Etude de la précipitation des albumines du sérum et des lipides que les accompagnent, par le sulfate d'ammonium en fonction du pH. *C. R. Soc. Biol.* **132**, 272, 274. 1939.
- (190) Mc NAUGHT, J. B., SCOTT, V. C., WOODS, F. M. y WHIPPLE, G. H. : Blood plasma protein regeneration controlled by diet. Effects of plant proteins compared with animal proteins. The influence of fasting and infection. *Jour. Exp. Med.* **63**, 277, 281. 1936.
- (191) MAC PHERSON, C. F. C., MOORE, D. H., LONGSWORTH, L. G. : Changes in the electrophoretic composition of crystalline hen's egg albumin with age. *Jour. Biol. Chem.* **156**, 381, 382. 1944.
- (192) MADDEN, S. C., ANDERSEN, F. W., DONOVAN, S. C. y WHIPPLE, G. H. : Plasma protein production influenced by amino acid mixtures and lack of essential amino acids. A deficiency state related to known factors. *J. Exp. Med.* **82**, 77, 92. 1945.
- (193) MADDEN, S. C., FINCH, C. CH., SWALBACH, W. G. y WHIPPLE, G. H. : Blood plasma protein production and utilization. The influence of amino acids and of sterile abscesses. *Jour. Exp. Med.* **71**, 283, 297. 1940.
- (194) MADDEN, S. C., GEORGE, W. E. WARAICH, J. S., WHIPPLE, G. H. : Blood plasma protein regeneration as influenced by fasting, infection and diet factors. *J. Exp. Med.* **67**, 675, 690. 1938.
- (195) MADDEN, S. C., KATTUS, A., CARTER, J. R., MILLER, L. L. y WHIPPLE, G. H. : Plasma protein production as influenced by parenteral protein digests, very high protein feeding, and red blood cell catabolism. *J. Exp. Med.* **82**, 181, 191. 1945.
- (196) MADDEN, S. C., NOHEREN, W. A., WARAICH, J. S. y WHIPPLE, G. H. : Blood plasma protein production as influenced by amino acids. Cystine emerges as a key amino acid under fixed conditions. *Jour. Exp. Med.* **69**, 721. 1939.
- (197) MADDEN, S. C. y WHIPPLE, G. H. : Plasma proteins : their source, production and utilization. *Physiol. Rev.* **20**, 194, 217. 1940.
- (198) MADDEN, S. C., WINSLOW, P. M., HOWLAND, J. W. y WHIPPLE, G. H. : Blood plasma protein regeneration as influenced by infection, digestive disturbances, thyroid and food proteins. A deficiency state related to protein depletion. *J. Exp. Med.* **6**, 431, 454. 1937.
- (199) MAJOOR, C. L. H. : The possibility of detecting individual proteins in blood serum by differentiation of solubility curves in concentrated sodium sulfate solutions. II. Comparison of solubility curves with results of electrophoresis experiments. *Jour. Biol. Chem.* **169**, 583, 594. 1947.
- (200) MAJOOR, C. L. H. : The possibility of detecting individual protein in blood serum by differentiation of solubility curves in concentrated sodium sulfate solutions. *Jour. Biol. Chem.* **18**, 419, 441. 1946.
- (201) MALAMANI, V. y CEI : Modificazioni della protidemia indotte

- dell'acido nicotinico. *Arch. «E. Maragliano» di Pat. e Clin.* 3, 1249. 1948.
- (202) M. ANICATINE, I., BRATISCOET, A. y ROSENKRANZ, B.: Les modifications de l'équilibre protéique dans les troubles de la nutrition des nourrissons. *C. R. Soc. Biol.* 108, 339, 340. 1931.
- (203) MARCHAL, G. y MALLET, L.: Conception actuelles sur les myelomes multiples des os. *Le Sang*, 1, 28. 1950.
- (204) MARRACK, J. R.: The chemistry of antigens and antibodies. *Med Res. Coun*, pág. 55. Londres 1934.
- (205) MARRACK, J. R., JOHNS, G. S. y HOCH, H.: Immunological aspects of the thymol turbidity reaction. *Brit. J. Exp. Path.* 31, 36, 44. 1950.
- (206) MARTIN, A. H.: An electrophoretic study of the components of the serum proteins in cirrhosis of the liver. *Brit. J. Exp. Path.* 30, 231, 236. 1949.
- (207) MELNICK, D., COWGILL, G. R. y BURACK, E.: The influence of diet upon the regeneration of serum protein. I. Standardization of experimental technique. *J. Exp. Med.* 64, 877, 896. 1936.
- (208) MELNICK, D., COWGILL, G. R. y BURACK, E.: The influence of diet upon the regeneration of serum protein. II. The potency ratio of serum protein, lactalbumin and casein, and the effect of tissue protein catabolism in the formation serum protein. *J. Exp. Med.* 64, 897, 919. 1936.
- (209) MILLER, L. L., ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S. y WHIPPLE, G. H.: Hemoglobin and plasma protein. Their relation to internal body protein metabolism. *J. Exp. Med.* 81, 405, 422. 1945.
- (210) MILLER, L. L., ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S. y WHIPPLE, G. H.: Anemia and hypoproteinemia. Weight maintenance affected by food proteins, but not by mixtures of pure amino acids. *Jour. Exp. Med.* 85, 267, 275. 1945.
- (210 b) MILLER, L. L., BALE, W. F., YULE, C. L., MASTERS, R. E., TISHKOFF, G. H. y WHIPPLE, G. H.: The use of radioactive lysine in studies of protein metabolism. Synthesis and utilization of plasma proteins. *J. Exp. Med.* 90, 297, 313. 1949.
- (211) MILLETTI, M.: Protidemia totale e frazione proteiche del siero. Protidemia totale e frazione proteiche del siero nelle neoplasie maligne. Separata del *Bollet. e Memo. d. Soc. Emiliano Romagnole di Chirurgia*, 9, 1, 10. 1943.
- (212) MILNE, J.: Serum protein fractionation: A comparison of sodium sulfate precipitation and electrophoresis. *Jour. Biol. Chem.* 169, 595, 599. 1947.
- (213) MINSHETT, C.: W., STERN, K. G. y SILBER, R. H.: A hematologic and electrophoretic study on blood regeneration in dogs subjected to repeated phlebotomy. *Am. Jour. Med. Sc.* 218, 58, 64. 1949.
- (214) MOORE N. S. y VAN SLYKE, D. D.: Relationship between plasma specific gravity, plasma protein content and edema in nephritis. *J. Clin. Inv.* 8, 337. 1929.
- (215) MORAWITZ, P.: cit. por (91).
- (216) MORAWITZ, P.: *Beitr. Chem. Physiol. un Path.* 7, 153. 1906, cit. por Jürgens (214).

- (217) MORE, R. H. y WAUGH, D.: Diffuse glomerulonephritis produced in rabbits by massive injections of bovine serum gamma globulin. *J. Exp. Med.* **89**, 541, 554. 1949.
- (218) MORE, R. H., WAUGH, D., KOBERNICK, S. D.: Cardiac lesions produced in rabbits by massive injections of bovine serum gamma globuline. *J. Exp. Med.* **89**, 555, 560. 1949.
- (219) MORGAN, W. T. J. y SCHUTZE, H.: Non agglutinating antibody in human antisera to Sh. Shiga and S. typhi. *Brit. Jour. Exp. Path.* **27**, 286, 293. 1946.
- (220) MUTZENBECHER, P. VON: Die Analyse des Serums mit der Ultrazentrifuge. *Biochem. Zeitschr.* **266**, 226, 249. 1933.
- (221) MUTZENBECHER, P. VON: Die Fraktionen des Serums. *Biochem. Zeitschr.* **266**, 250, 258. 1933.
- (222) MUTZENBECHER, P. VON: Dissoziationen und Assoziationen der Serum-molekule, **266**, 259, 265. 1933.
- (223) MYA, G. y VIGLEZIO, A.: *Riv. clin.* **27**, 712. 1888 (cit. por 171).
- (224) MYERS, V. C.: Chemical changes in the blood and their clinical significance. *Physiol. Rev.* **4**, 274, 328. 1924.
- (225) MYERS, W. K. y KEEFER, CH. S.: Relation of plasma proteins to ascites and edema in cirrhosis of the liver. *Arch. Int. Med.* **55**, 349, 359. 1935.
- (226) MYERS, W. y TAYLOR, F. H. L.: Hypoproteinemia due to deficient formation of plasma proteins. *J. A. M. A.* **101**, 198, 200. 1938.
- (227) NORTHROP, J. H. y GOEBEL, W. F.: Crystalline pneumococcus antibody. *J. Gen. Physiol.* **32**, 705, 724. 1949.
- (228) ODIER, J.: La mesure du volume du liquide extracellulaire chez l'homme au moyen de l'épreuve au sulfocyanure de sodium. Benno Schwabe. Basilea, 1948.
- (229) PAPPENHEIMER, A. M.: Anti-egg albumin antibody in the horse. *J. Exp. Med.* **71**, 263, 269. 1940.
- (230) PEDERSEN, K. O.: Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions. Almquist y Wiksells. Uppsala. 1945.
- (231) PEDERSEN, K. O. y CARSTENSEN, H.: Endocrine influences on the plasma protein. Somme electrophoretical and ultracentrifugal studies. Fourth International Congress for Microbiology. Copenhagen, julio 1947.
- (232) PEÑA YÁÑEZ, A.: Subalimentación crónica y sprue. Ed. científico-médica. Barcelona, 1949.
- (233) PEÑA YÁÑEZ, A. y MARÍN ARAEZ, E.: Estudios sobre las proteínas plasmáticas en los sujetos mal nutridos. *Medicina*, **10**, I: 97, 114. 1942.
- (234) PERLZWEIG, W. A., DELRUE, G. y GESCHICKTER, CH.: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *J. A. M. A.* **90**, 7755, 7757. 1928.
- (235) PERMANYER, J. J.: Valoración de las alteraciones proteínicas del plasma. Tesis Doctorado. Madrid, 1946.
- (236) PERMANYER, J. J. y CAÑADELL, J. M.: Aportaciones al diagnóstico de la endocarditis lenta. *Medicina Clínica*, **1**, 116, 126. 1943.
- (237) PETTERMANN, M. L., YOUNG, N. F. y HOGNESS, K. R.: A comparison of the Howe and electrophoretic methods for the de-

- termination of plasma albumin. *Jour. Biol. Chem.* **169**, 379, 387. 1947.
- (238) PETERS, J. P. y EISENMAN, A. J.: The serum proteins in diseases not primarily affecting the cardiovascular system or kidneys. *Am. J. Med. Sc.* **186**, 808, 833. 1933.
- (239) PITTONI, A.: Sulla viscosità di struttura del fibrinogeno. *Arch. di Science Biologiche.* **31**, 351, 355. 1946.
- (240) POLI, E.: Emoplasmopatie. Cappelli ed. Bologna, 1947.
- (241) POLI, E.: Significato fisiopatologico e clinico delle emoplasmopatie. *Biologica Latina*, **2**, 123, 141. 1948, 49.
- (242) POLI, E. y CAVALAZZI, A.: Ulteriori contributi allo studio del siero di sangue midollare in rapporto al problema della plasmaprotidopoiesi. *La setti. Med.* **37**, 259, 260. 1949.
- (243) POLI, E.: Ricerche sull'emoproteinogenesi midollari. *Sperimentale* **93**, 455, 462. 1939.
- (244) POMMERENKE, W. T., SLAVIN, H. B., KARIHER, D. H. y WHIPPLE, G. H.: Blood plasma protein regeneration controlled by diet. Systematic standardization of food proteins for potency on protein regeneration. Fasting and iron feeding. *J. Exp. Med.* **61**, 261, 282. 1935.
- (245) POMMERENKE, W. T., SLAVIN, H. B., KARIHER, D. H. y WHIPPLE, G. H.: Dog plasma protein given by vein utilized in body metabolism of dog. Horse plasma and dog hemoglobin not similarly utilized. *J. Exp. Med.* **61**, 283, 297. 1935.
- (246) POPJAK, G., MC CARTHY, E. F.: Osmotic pressures of experimental and human lipaemic sera. Evaluation of albumin globulin ratios with the aid of electrophoresis. *Biochem J.* **40**, 789, 893. 1946.
- (247) POPPER, H. y de la HUERGA, J.: Turbidimetric gamma globulin determination in hepatobiliary diseases. *J. Lab. Clin. Med.* **35**, 391, 402. 1950.
- (248) QUIMBY, F. H.: Effects of chronic starvation and recovery on the blood of the young rat. *Amer. J. Physiol.* **151**, 525, 529. 1947.
- (249) RAMOS, R. y OPPENHEIMER, W.: La deshidratación aguda del lactante. Contribución a su patogenia. *Rev. Esp. de Pediatría*, **2**, 162, 205. 1946.
- (250) RAFSKY, H. A., WEINGARTEN, M., KRIEGER, CH., STERN, K. G. y NEWMAN, B.: Electrophoretic studies in liver disease. *Gastroent.* **14**, 29, 39. 1950.
- (251) RATHERY, F. y FROMENT, P.: La néphrose lipodique existe-t-elle? *Presse Médicale*, **46**, 1249, 1253. 1938.
- (252) REIMAN, H. A., MEDES, G. y FISCHER, I.: cit. por (27).
- (253) RENNIE, J. B.: The oedematous syndrome of nephritis with special reference to prognosis. *The Quarterly Jour. of Med.* **16**, 21, 31. 1947.
- (254) RICKETTS, W. E., KRISNER, J. B., PALMER, W. L. y STERLING, K.: Observations on the diagnostic value of liver biopsy, test of hepatic function, and electrophoretic fractionation of serum proteins in asymptomatic portal cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.* **35**, 403, 407. 1950.
- (255) RIMINGTON, C.: Recent advances in the chemistry of certain

- blood constituents. *Ergeb. der Physiol. u. Exp. Pharmacol.* **35**, 712, 743. 1933.
- (256) ROBERTS, S. y WHITE, A. : Studies on the origin of the serum proteins. *J. Biol. Chem.* **180**, 505, 516. 1949.
- (257) ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S., MILLER, L. L., ALLING, F. L. y WHIPPLE, G. H. : Plasma substitutes. Human and animal globin relation to the production of hemoglobin and plasma protein. Dog hemoglobin utilization improved by methionine but not by isoleucine. *Jour. Exp. Med.* **83**, 355, 371. 1946.
- (258) ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S., MILLER, L. L. y WHIPPLE, G. H. : Maximal hemoglobin and plasma protein production under the stimulus of depletion. *Jour. of Exp. Med.* **82**, 311, 316. 1945.
- (259) ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S., MILLER, L. L. y WHIPPLE, G. H. : Plasma protein and hemoglobin production. Depletion of individual amino acids from growth mixture of ten essential amino acids. Significant changes in urinary nitrogen. *J. Exp. Med.* **85**, 243, 265. 1947.
- (260) ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S. y WHIPPLE, G. H. : Dietary effects on anemia plus hypoproteinemia in dogs. Some proteins further the production of hemoglobin and other plasma protein production. *Jour. Exp. Med.* **89**, 339, 358. 1949.
- (261) ROBSCHUIT-ROBBINS, F. S. y WHIPPLE, G. H. : Dietary effects on anemia plus hypoproteinemia in dogs. The findings with products, wheat and peanut flours as compared with liver. *J. Exp. Med.* **89**, 359, 368. 1949.
- (262) ROCHE, A. y BRACCO, J. : Pression osmotique et poids moléculaire des globulines du sérum. *Bull. Soc. Chim. Biol.* **16**, 1479, 1497. 1934.
- (263) ROCHE, A. y MARQUET, F. : Recherches sur le vieillissement du sérum. *C. R. Soc. Biol.* **119**, 1147, 1149. 1935.
- (264) ROUTH, J. J., IKWAPP, E. L. y HOVAGASHI, C. H. : Electrophoretic studies of plasma and urinary proteins in children with lipoid nephrosis. *J. Pediat.* **33**, 688, 697. 1948.
- (265) SABIN, F. F. : Cellular reactions to a dye-protein with a concept of the mechanism of antibody formation. *J. Exp. Med.* **70**, 67, 81. 1939.
- (266) SALLET, J. y DEL BARRE, F. : Etude de différentes constantes humorales au cours des ostéopathies de carence. *C. R. Soc. Biol.* **139**, 302, 304. 1945.
- (267) SALVESEN, H. A. : Variations in the plasma proteins in non renal conditions. *Act. Med. Scand.* **72**, 113, 123. 1929.
- (268) SALVESEN, H. A. y LÖDÖEN, D. : Variations in the serum proteins in liver diseases with special reference to their diagnostic significance. *Act. Med. Scand.* **130**, 525, 557. 1948.
- (269) SAWADA, T. : Biochemical investigation of the blood in cases of experimental disturbance of liver function. *Jap. J. Gastrocn.* **3**, 38. 1931. Cit. por (225).
- (270) SCHLIENGER, C. : Zur Kenntniss der Hyper- und Hypoproteinämie unter Berücksichtigung der Plasma-zellenfrage. *Schweiz. Zeits. f. Path. u. Bakt.* **8**, 222, 237. 1945.
- (271) SCHULMAN, J. T. : The physical chemistry of lipoid proteins associations. *Biochem. Jour.* **39**, LIV. 1945.

- (272) SCHULTZ, E. W., SWANSON, W. W. y ZIEGLER, M. R.: Experimental study of plasma protein regeneration. *J. Biol. Chem.* 78, VII, VIII. 1928.
- (273) SCHWEPPE, J. S. y FREEMAN, S.: The effect of serum protein depletion on water and salt excretion and sensitivity to pituitrin. *Jour. Lab. Clin. Med.* 32, 1537, 1538. 1947.
- (274) SEIBERT, F. B., SEIBERT, M. V., ATNO, H. J. y CAMPBELL, H. W.: Variation in protein and polysaccharide content of sera in the chronic diseases, tuberculosis, sarcoidosis and carcinoma. *Jour. Clin. Invest.* 26, 90, 102. 1947.
- (275) SHELBURNE, S. A. y EGLOFF, W. C.: Experimental edema. *Arch. Int. Med.* 48, 51, 69. 1931.
- (276) SMITH, H. P., BELT, A. E. y WHIPPLE, G. H.: Rapid blood plasma protein depletion and the curve of regeneration. *Amer. J. Physiol.* 52, 54, 71. 1920.
- (277) SOERENSEN, S. P. L.: cit. por (255).
- (278) SOULIER, J. P.: L'électrophorèse dans le myelome. *Le Sang*, 21, 37, 49. 1950.
- (279) SPELLBERG, M. D., COHN, CL., WOLFSON, W. G. y SHORE, CL.: Serum globulin fractions as an index of hepatic dysfunction. *Gastroent.* 41, 11, 19, 1950.
- (280) STANBURY, J. B., WARWEG, E. y AMBERSON, W. C.: Total plasmapheresis. *Amer. J. Physiol.* 117, 230, 236. 1936.
- (281) STOERK, H. C., JOHN, E. y EISEN, H. N.: Turnover of serum protein in adrenalectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 66, 25, 28. 1947.
- (282) SUROS, J.: Valor clínico de las pruebas funcionales hepáticas, basadas en las alteraciones de las proteínas hemáticas. *Rev. Clín. Esp.* 9, 173, 184. 1943.
- (283) SUROS, J. y CORTADA, F. J.: Valor de las pruebas funcionales hepáticas en las cirrosis. *Act. Med. Ibero-Amér.* 11, 407, 415. 1935.
- (284) SUSSMAN, R. M. y FREED, S. Z.: Hypoalbuminemia and renal lesions in experimental hyperglobulinemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 73, 359, 362. 1950.
- (285) SVEDBERG, TH.: Les molécules protéiques. *Hermann y Cia.*, París. 1939.
- (286) TAYEAU, P.: Recherches sur la nature, la stabilité et le rôle biologique des liaisons, unissant les lipides aux protéines dans le sérum sanguin. *Tesis Fac. de Ciencias*, Burdeos. 1930.
- (287) TAYEAU, F. y NEUZIL, E.: Les hypoprotéinémies. XXVII Congrès Français de Médecine, Ginebra. 1949. Massón et Cie., pag. 53, 89. 1949.
- (288) TERRY, R., HAWKINS, D. R., CHURCH, E. H. y WHIPPLE, G. H.: Proteinuria related to hyperproteinemia in dogs following plasma given parenterally. A renal threshold for plasma proteins. *J. Exp. Med.* 87, 561, 573. 1948.
- (289) TERRY, R., SANDROCK, W. E., NYE, R. E. y WHIPPLE, G. H.: Parenteral plasma protein maintain nitrogen equilibrium over long periods. *J. Exp. Med.* 87, 547, 559. 1948.
- (290) TISELIUS, A. y HORSFALL, F. L.: Mixed molecules of hemocyanins from two different species. *J. Exp. Med.* 69, 83, 101. 1939.

- (291) TISELIUS, A. y KABAT, E. A.: An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparation. *J. Exp. Med.* 69, 119, 131. 1939.
- (292) TRIAS DE BES, L., GRAS, J. y FOZ, A.: Estudio diferencial entre las endocarditis «lentas» bacteriémicas y las no bacteriémicas. I.-Las alteraciones plasmáticas. *Rev. Clín. Esp.* 22, 6, 14. 1946.
- (293) TORBERT, H. C.: The effect of fasting on the serum protein concentration of the rat. *J. Exp. Méd.* 62, 1, 10. 1935.
- (294) VILLAR CASO, J.: Las proteínas plasmáticas. *Ed. Científico médica.* Barcelona, 1950.
- (295) VILLAR CASO, J. y PALMA ALONSO, J.: Origen de las proteínas plasmáticas. Consideraciones sobre un caso de mieloma. *Rev. Esp. de las enf. del ap. dg. y de la Nutr.* 1946.
- (296) VILLAR CASO, J., RIVERO FONTÁN y ZOFMAN: Sistema reticulo-endotelial y origen de las proteínas del plasma. *Med. Clínica.* 11, 418, 422. 1948.
- (297) VIVES, J.: Sobre la citología y alteraciones del metabolismo de las proteínas plasmáticas en el mieloma múltiple. *Medicina.* 14, III: 1, 18. 1946.
- (298) WARMS, R., LAUDAT, M. y PECKER, J.: Disparition transitoire de l'hyperglobulinémie au cours d'une maladie de Kahler traitée par la diamidine. *Le Sang.* 21, 73, 75. 1950.
- (299) WEDEKIND, T.: Fibrinogenbildung und Blutgerinnung. *Klin. Woch.* 12, 103, 105. 1933.
- (300) WEECH, A. A., GOETTSCH, E. y REEVES, E. B.: Nutritional edema in the dog. I. Development of hypoproteinemia on a diet deficient in protein. *J. Exp. Med.* 61, 299, 317. 1935.
- (301) WEECH, A. A., GOETTSCH, E. y REEVES, E. B.: Nutritional edema in the dog. II. Hypoalbuminemia and the augmentation of tissue fluid. *J. Exp. Med.* 61, 717, 734. 1935.
- (302) WEECH y LING: cit. por (74).
- (303) WEE, L. A., IAMS, A. M. y KEITH, H. M.: Histoplasmosis in infancy: the pathologic picture as seen in one case. *Arch. of Path.* 43, 155, 164. 1947.
- (304) WELLERS G. y WAITZ, R.: Recherches sur la desnutrition prolongée dans les champs de déportation. *Rev. Canadienne de Biol.* 6, 264, 286. 1947.
- (305) WHIPPLE, G. H.: Hemoglobin plasma protein and cell protein. Their production and interchange. *Ch. C. Thomas,* Springfield, Illinois, 1948.
- (306) WHIPPLE, G. H., MILLER, L. L. y ROBSCHOLT-ROBBINS, PH. D.: Raiding of body tissue protein to form plasma protein and hemoglobin. What is premortal rise of urinary nitrogen? *Jour. Exp. Med.* 85, 277, 286. 1947.
- (307) WHITMAN, J. F., ROSSMILLER, H. R. y LEWIS, L. A.: Protein alteration in portal cirrhosis as determined by electrophoresis. *J. Lab. Clin. Med.* 35, 167, 180. 1950.
- (308) WIENER, H. J. y WIENER, R. E.: Plasma proteins. *Arch. Int. Med.* 46, 236, 265. 1930.
- (309) WOLFSON, W. Q., COHN, C., CALVARY, E. y THOMAS, E. M.: Studies in serum proteins. IV. Clinical studies employing

- rapid chemical fractionation procedures, with particular reference to the frequency and significance of hypoalbuminemia. *J. Lab. a. Clin. Med.* **33**, 1276, 1288. 1948.
- (310) WUHRMANN, F.: Klinik der Bluteiweisskörper mit besonderer Berücksichtigung der Dys und Paraproteinämien. *Helv. Med. Act.* **12**, 713, 764. 1945.
- (311) WUHRMANN, F. y WUNDERLY, CH.: Electropreseuntersuchungen beim nephrotischen Syndrom und bei Leberszirrhose und ihre klinische Bedeutung. *Schweiz. Med. Woch.* **12**, 251, 256. 1946.
- (312) WUHRMANN, F. y WUNDERLY, CH.: Die Bluteiweisskörper des Menschen. *Benno Schwabe*. Basilea, 1947.
- (313) WU-HSIEN: A new colorimetric method for the determination of plasma proteins. *J. Biol. Chem.* **51**, 33, 39. 1922.
- (314) YOUNG, J. B.: Endemic edema. *J. A. M. A.* **99**, 883, 887. 1932.
- (315) YOUNG, J. B.: Die Diagnose des Hungerödems mit besonderer Bezugnahme auf die Bestimmung der Plasmaproteine und mit Rücksicht auf ihr Verhalten. *Wien. Med. Woch.* **96**, 401, 403. 1946.
- (316) YOUNG, J. B., BELL, A., DONLEY, D. y FRANK, H.: Endemic nutritional edema. II. Serum proteins and nitrogen balance. *Arch. Int. Med.* **151**, 45, 61. 1933.
- (317) YULE, CH. L. y KUTTI, R. E.: Blood plasma proteins as influenced by intravenous injection of gum acacia. II. Production of chronic hypoproteinemia. *J. Exp. Med.* **70**, 605, 613. 1939.
- (318) ZELDIS, L. J. y ALLING, E. L.: Plasma protein metabolism. Electrophoretic studies. Restoration of circulating proteins following acute depletion by plasmapheresis. *J. Exp. Med.* **81**, 515, 537. 1945.
- (319) ZELDIS, L. J., ALLING, E. L., Mc COORD, A. B. y KULKA, J. F.: Plasma protein metabolism. Electrophoretic studies. The influence of plasma lipoids on electrophoretic patterns of human and dog plasma. *J. Exp. Med.* **82**, 411, 430. 1945.
- (320) ZELDIS, L. J., ALLING, E. L., Mc COORD, A. B. y KULKA, J. F.: Plasma protein metabolism. Electrophoretic studies. Chronic depletion of circulating proteins during low protein feeding. *J. Exp. Med.* **82**, 157, 179. 1945.