

97. PLUM, F. y WHEDON, G. D.—*New England J. Med.*, 235, 245, 1951.
 98. RAPERTH, M., SCHUMACHER, E. E., GRAIN, G. O. y QUINN, E. L.—*Arch. Int. Med.*, 93, 246, 1954.
 99. RONSE, L.—*Presse Méd.*, 59, 996, 1951.
 100. RUSK, H. A.—*Pediat. Clin. N. Am.*, 1, 42, 1953.
 101. SABIN, A. B.—*Ann. Int. Med.*, 30, 40, 1949.
 102. SABIN, A. B.—*J. Pediatrics*, 39, 519, 1951.
 103. SABIN, A. B., HENNESSY, W. A. y WINSSER, J.—*J. Exp. Med.*, 99, 551, 1954.
 104. SALK, J. E.—*Pediat. Clin. N. Am.*, 1, 49, 1953.
 105. SANZ IBÁÑEZ, J.—*Klin. Wschr.*, 30, 912, 1952.
 106. SCHLESINGER, E. B.—*Arch. Neurol. & Psychiat.*, 66, 600, 1951.
 107. SCHULZ-EHLBECK, H. W.—*Klin. Wschr.*, 31, 527, 1953.
 108. SCHULZE, W.—*Klin. Wschr.*, 30, 1.205, 1952.
 109. SEGOANE, M. M. y DAMONTE, R. A.—*Prens. Méd. Argent.*, 40, 473, 1953.
 110. SHAW, E. B. y LEVIN, M.—*J. Pediatrics*, 44, 237, 1954.
 111. SHUTKIN, N. M.—*Ann. Int. Med.*, 34, 655, 1951.
 112. SIEBEL, M. y GREENBERG, M.—*J. Pediatrics*, 44, 658, 1954.
 113. SMITH, E., HARRIS, I. L. y ROSENBLAT, P.—*J. Pediatrics*, 43, 9, 1953.
 114. STANFIELD, C. F.—*Am. J. Med. Sci.*, 213, 109, 1947.
 115. STAUDER, H. K.—*Fortschr. Neurol.*, 21, 399, 1953.
 116. STEIGMAN, A. J.—*Pediat. Clin. N. Am.*, 1, 12, 1953.
 117. STIMSON, P. M.—*J. Pediatrics*, 44, 607, 1954.
 118. STIMSON, P. M.—*J. Pediatrics*, 45, 101, 1954.
 119. TRUETA, J. y HODES, R.—*Lancet*, 15, 998, 1954.
 120. WARD, R.—*J. Pediatrics*, 43, 98, 1953.
 121. WARD, R.—*Am. J. Med. Sci.*, 227, 565, 1954.
 122. WEATHERLY, C. H. y STEIGMAN, A. J.—*Am. J. Med. Sci.*, 226, 38, 1954.
 123. WEIMAN, C. G., MAC DOWELL, F. H. y PLUM.—*Arch. Neurol. & Psychiat.*, 66, 722, 1951.
 124. WEINSTEIN, L., VOGEL, M. L. y WEINSTEIN, N.—*J. Pediatrics*, 44, 14, 1954.
 125. WENNER, H. A. y PAUL, J. R.—*Am. J. Med. Sci.*, 213, 9, 1947.
 126. WENNER, H. A. y RABE, E. F.—*Am. J. Med. Sci.*, 222, 296, 1951.
 127. WILSON, J. L.—*Pediat. Clin. N. Am.*, 1, 20, 1953.
 128. WINDORFER, A.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 78, 957, 1953.
 129. WINDORFER, A. y SCHRICKER, H.—*Dtsch. Med. Wschr.*, 79, 205, 1954.
 130. WRIGHT, J.—*Pediat. Clin. N. Am.*, 1, 26, 1953.

ORIGINALES

LAS PROTEINAS DEL PLASMA Y RIÑON

E. ARJONA, H. CASTRO-MENDOZA, C. JIMÉNEZ DÍAZ y J. PERIANES.

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínica Médica Universitaria de la Facultad de Medicina de Madrid.

En la serie de trabajos, verdadero ejemplo del valor de la obra en conjunto, realizados por BRIGHT y cols., ya su colaborador bioquímico, BOSTOCK, demostró la disminución de la albúmina del plasma en los nefríticos, hecho que fué utilizado para explicar los edemas como consecuencia de una mayor fluidez de la sangre. Muchos años hubieron de transcurrir para que sobre la base de los estudios de STARLING acerca del valor osmótico de las proteínas del plasma, y su papel en la filtrabilidad del mismo, se volviera a pensar en este posible mecanismo de los edemas. EPSTEIN¹ señaló el descenso de proteínas, y en una serie de trabajos sucesivos, estableció la tesis de un círculo en la enfermedad nefrosis: albuminuria → hipoalbuminemia → edemas. KROGT (cit.²) debió de ser el primero que midió la presión oncótica del plasma, demostrando su descenso en enfermos renales, y posteriormente una serie de autores demostraron la hipoproteinemia, la inversión del cociente albúmina-globulina y el descenso de la presión oncótica calculada o medida directamente (SCHADE y CLAUSSEN³, v. GOVAERTS², nosotros⁴, RUSZNYAK⁵, PETERS y cols.⁶, etc.).

La atención sobre la proteinemia fué sostenida principalmente en cuanto posible mecanismo de los edemas y más adelante como fuente de indicación de las transfusiones de plasma o de soluciones coloidales (goma acacia, etcéte-

ra). Bajo el primer aspecto, nosotros ya hemos hecho en otras publicaciones exposición de nuestros resultados⁷, que no hemos de repetir aquí, sino simplemente confirmar, en resumen, que sin duda existe una relación entre la proteinemia y los edemas, siendo éstos mucho más intensos y frecuentes en los enfermos con cifras más bajas, sobre todo de albúmina, y con mayor inversión del cociente. No obstante, nosotros, como otros entre los autores mencionados, hemos visto casos con edemas y sin gran alteración del espectro proteico o por lo menos de la misma intensidad que en otros casos que no estaban edematosos. La objeción que resultó a esta tesis ya desde las observaciones de LINDE, LUNDSGAARD y v. SLYKE⁸ de que sin haber variado el espectro proteico los edemas se reabsorben, constituyeron un fuerte argumento contra esta tesis. La introducción de la electroforesis en el estudio de las fracciones proteicas del plasma nos ha demostrado que la relación albúmina-globulina, estimada por la precipitación, no era muy segura, y por eso parece interesante revisar esta relación entre edemas y cociente albúmino-globulínico con la técnica electroforética. En la figura 1 representamos nuestros hallazgos. En ella se ve que tal relación existe sin duda; los casos más edematosos presentan o un cociente bajo o hipoproteinemia acentuada, y cuando se dan ambas cosas, como se observa en el cuadrante inferior izquierdo, los edemas no faltan sino en dos entre los 21 casos. Dichos dos casos no es que no eran edematosos, sino que los habían vaciado en el momento del estudio.

Si, por consiguiente, puede afirmarse que existen otros factores decisivos en la formación y reabsorción de los edemas, aparte de las

variaciones de la presión oncótica del plasma y del espectro proteico, lo que no puede dudarse es la mayor intensidad de la hipoproteinemia y el descenso del cociente en los casos con más edema. El que ambas cosas coincidan indica que existe entre ellas una relación significa-

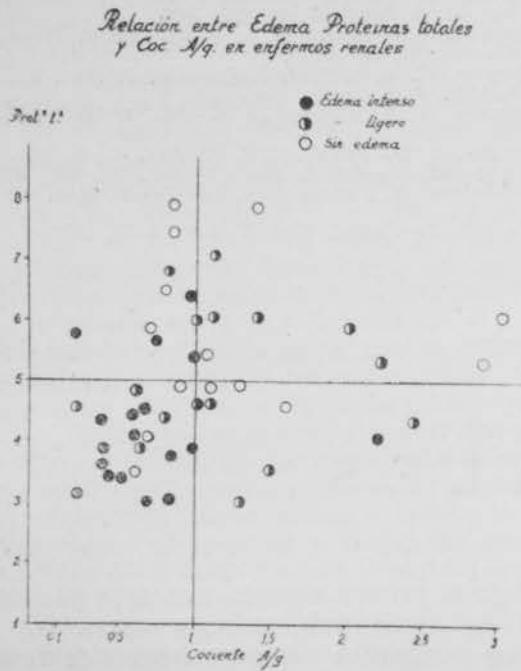


Fig. 1.

tiva, pero no permite decir que tengan relación de causa a efecto. Las experiencias de plasmaferesis de LEITER⁹ y otros indican cómo se puede favorecer el edema con una sobrecarga de ClNa que no produce edema en los animales intactos. Se demuestra así que no se trata de un factor único, ya que dicha sobrecarga no produce edema manifiesto en la mayor parte de los animales, como han demostrado los trabajos efectuados en nuestro Instituto. Tampoco hemos logrado nosotros¹¹ edemas en las ratas con las dietas de DENTON y KOHMAN¹⁰.

El método electroforético introducido por TISELIUS nos permite conocer con más detalle las alteraciones de la composición proteica en las enfermedades renales. No obstante, debe tenerse en cuenta que lo que nosotros medimos con este método es un fenómeno físico—carga eléctrica—que puede estar influido por otros factores aparte de por las verdaderas variaciones de la composición molecular. El contenido en lipoides, por ejemplo, está demostrado que influye en el índice de refracción. Sin embargo, ha constituido un notable progreso; por lo pronto, nos ha demostrado cómo la fracción albúmina obtenida por precipitación no es pura y lleva adherida cierta cantidad de globulinas, principalmente α , con mayor intensidad en los enfermos renales en general y en los plasmas de cociente bajo. Esto explica muchas de las peculiaridades halladas en las proteínas del suero nefrótico. Además, siendo las alteraciones dentro de la fracción globulina más analizables

cuantitativamente mediante la electroforesis, se ha llegado al conocimiento de una serie de trastornos aparte de los anteriormente conocidos.

Los estudios de LONGSWORTH y McINNES¹² y los de LUETSCHER¹³ han sido los primeros en demostrar, junto al descenso de las proteínas y el aumento proporcional de las globulinas, la elevación electiva de las α y β globulinas sin variación y aun con descenso de la gamma. Este mismo trastorno ha sido hallado en general en el síndrome nefrótico por todos los autores (WIEDEMANN¹⁴, ZELDIS y ALLING¹⁵, ROUTH, KNAPP y KOBAYASHI¹⁶, LOBO-ONELL, DÍAZ MUÑOZ y LEYTON¹⁷, ZOELLNER, EYMER y SCHEID¹⁸, etcétera). En nuestra experiencia personal, los casos que tenían el síndrome nefrótico presentaron el típico espectro, generalmente hallado con aumento de alfa y de beta globulinas. La figura 2 muestra un ejemplo de un caso típico.

Una parte de estas alteraciones se observa también fuera del síndrome nefrótico en otros tipos de nefropatías. En la nefritis crónica, con

L.C.
Nefrosis (suero dilución 1/4
Proteínas totales: 4,456 g %

Alb:	0,694 g %	=	15,59 %
α :	2,357	=	52,73
β :	1,450	=	25,83
γ :	0,425	=	2,80
δ :	0,125	=	2,80

A/G = 0,19

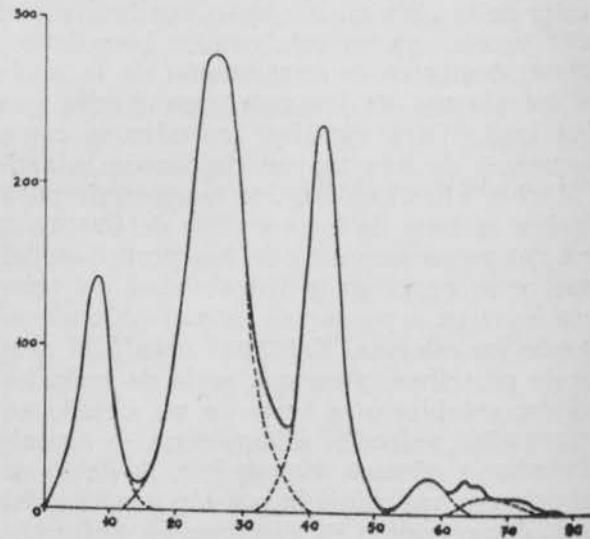


Fig. 2.

escasos o sin edemas, suele verse el mismo aumento de alfa y beta, aunque en algunos casos el trastorno es menos acentuado. Las figuras 3 y 4 son ejemplos de esto. En algunas nefritis agudas hemos visto asociarse un aumento de la gamma globulina, que creemos corresponde a diferente naturaleza genética del proceso, traduciéndose el aumento de anticuerpos (nefritis de choque), como puede verse en la fi-

figura 5, correspondiente a una nefritis aguda infantil asociada a enfermedad reumática. En la esclerosis renal persiste frecuentemente el aumento de estas fracciones, aunque pueda no haber hipoproteinemia. La figura 6 es un ejemplo de esto. En el cuadro I exponemos la frecuencia de las alteraciones en cada uno de los tipos de nefropatía.

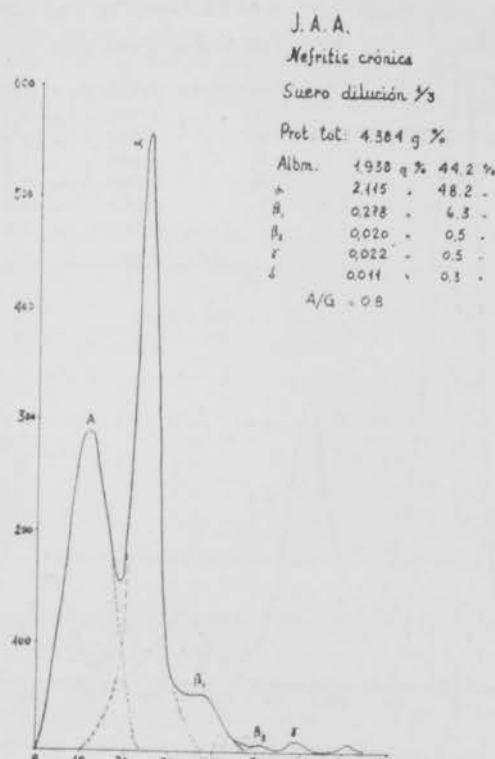


Fig. 3.

También LUETSCHER¹⁷ señaló en algunos casos de nefritis un aumento menor de la beta globulina, y asimismo THORN, DAVENPORT, WOODRUFF y TYLER¹⁹ y LEWIS y PAGE²⁰ vieron cómo al paso que en los hipertensos benignos el espectro proteico se altera poco, en cambio en las formas malignas con participación renal se observa un descenso de la albúmina con aumento de la beta globulina.

Las explicaciones que se han dado a estas alteraciones han sido diversas, pero pueden principalmente reducirse a estas tres:

- 1) Serían consecuencia de la eliminación por la orina.
- 2) Correspondrían a un metabolismo alter-

rado de las proteínas en el sentido cuantitativo (disproteinogénesis).

c) Serían la consecuencia del trastorno de la función renal en otros sentidos. Analizemos la probabilidad de estos supuestos:

a) Sin duda, las alteraciones en el plasma son mucho más intensas en los casos con más albuminuria; esto nos parece indudable, y en la figura 7 se representan observaciones nuestras a este respecto. Por otra parte, aunque algunos autores han sugerido que las proteínas de la orina no son las mismas de las proteínas del plasma (THOMAS y cols.²¹), hoy parece asegurarse por diversos medios físicos (WIDDONSON²², CAVET y GIBSON²³, etc.) que no es así, sino que las proteínas de la orina proceden de las del plasma por eliminación. No obstante esto, es difícil explicar cómo la pérdida urinaria se basta para producir la hipoproteinemia y el descenso del cociente: sólo excepcionalmente pierde un nefrótico más de 20 gr. de pro-

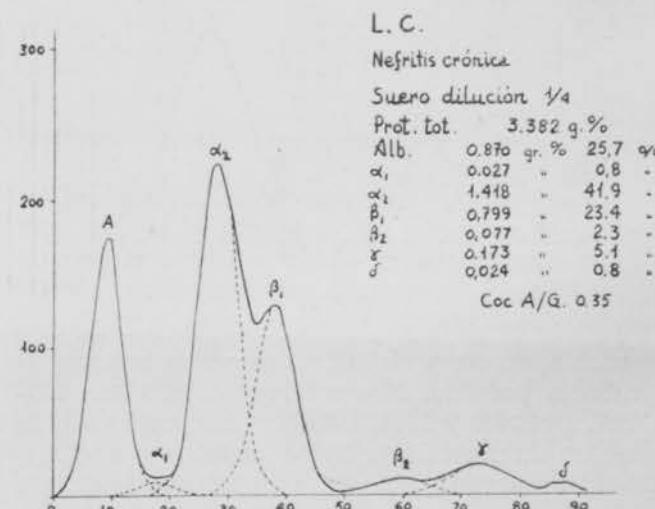


Fig. 4.

teínas en veinticuatro horas; por término medio, las pérdidas son del orden de 6 a 8 gramos; en los nefróticos, a pesar de que presentan el mismo trastorno plasmático, las pérdidas pocas veces superan los 2 ó 3 gr. por día. Sin embargo, actualmente se calcula que el organismo sintetiza alrededor de 55 gr. diarios de proteínas (TUI y cols.²⁴) y, por consiguiente, puede subvenir fácilmente a esa pérdida. Se

CUADRO I

FRECUENCIA DE LOS SINTOMAS DE DISPROTEINEMIA EN LOS DIFERENTES TIPOS DE NEFROPATIAS

	Nefritis aguda	Nefrosis	Nefritis cr. alb. edemas	Id. evol. vascular	Id. en fase urémica
Hipoproteinemia	0 %	100 %	100 %	50 %	33 %
Descenso coc. albúmina/globulina	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Aumento de alfa globulina	50 %	100 %	100 %	100 %	75 %
Aumento de beta globulina	0 %	75 %	50 %	50 %	75 %
Aumento de gamma globulina	100 %	0 %	50 %	50 %	0 %

podría pensar en disyuntiva que esa pérdida de proteínas empobrece el plasma por coincidir con un trastorno simultáneo en la síntesis de las proteínas, en cuyo caso estaríamos en la segunda hipótesis.

b) Un trastorno cuantitativo de la síntesis

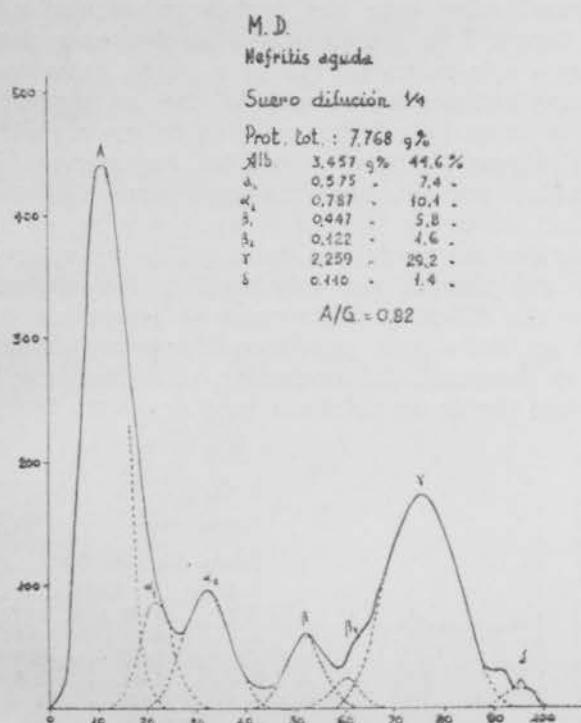


Fig. 5.

proteica, en cuya virtud no se pueda reponer la proteína perdida. Recientemente, KELLEY, ZIEGLER, DOEDEN y MCQUARRIE²⁵ han estudiado la rapidez de síntesis proteica utilizando una metionina marcada por un S_{35} comparativamente en nefróticos y normales y han demostrado que la síntesis es en los nefróticos mucho más activa que en los testigos sanos. Por otra parte, sabemos que después de la transfusión de plasma, o de plasma concentrado, aumentamos transitoriamente la proteinemia, pero rápidamente se restaura el nivel anterior. Asimismo es notorio que cada enfermo se sitúa en un cierto nivel de proteinemia, el cual persiste a pesar de la pérdida urinaria, en lugar de seguir bajando, como debería ocurrir. Por último, hemos seguido algunos casos en los que la proteinemia era igualmente baja cuando el sujeto ya apenas tenía albuminuria que en las fases con gran intensidad de pérdida.

Una hipótesis repetidamente defendida ha sido la de que las proteínas del plasma nefrótico son cualitativamente anormales, e incluso que esta proteína es por eso eliminada por el riñón. En primer término, en estudios de diálisis no se ha podido demostrar una mayor filtrabilidad de las proteínas del plasma nefrótico que del normal (CAVELTI²⁶); en segundo lugar, las proteínas caracterizadas normales inyectadas a sujetos nefróticos se eliminan igualmente

por la orina. Por último, un análisis de los argumentos esgrimidos en pro de una anormalidad de las proteínas plasmáticas en los nefróticos no son convincentes. Las pruebas aportadas han sido: 1) De orden físico. 2) Quími-

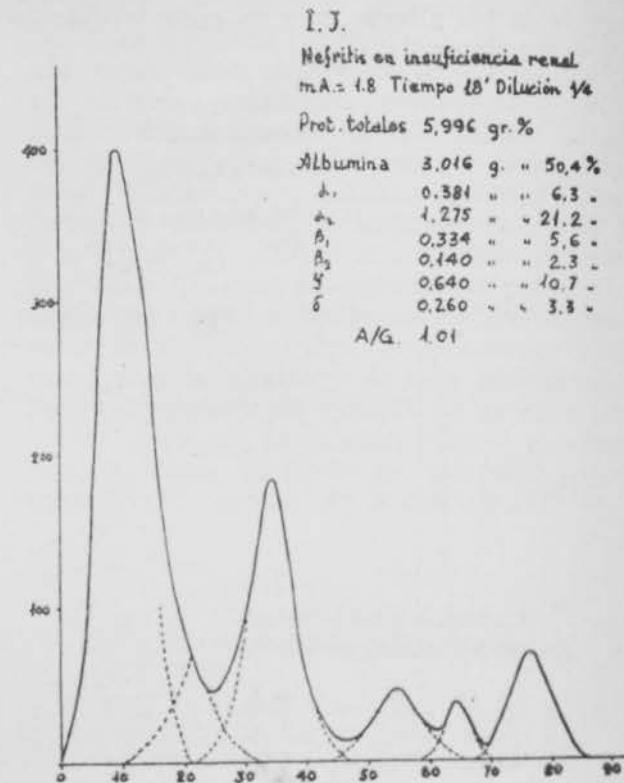


Fig. 6.

co; y 3) Inmunológico. Discutiremos brevemente cada uno de estos tres aspectos:

1) La presión osmótica de las proteínas nefróticas sería menor (BOURDILLON²⁷), pero ello

Relación entre albuminuria Edemas y
Coc. 1/9 en enfermos nefróticos.

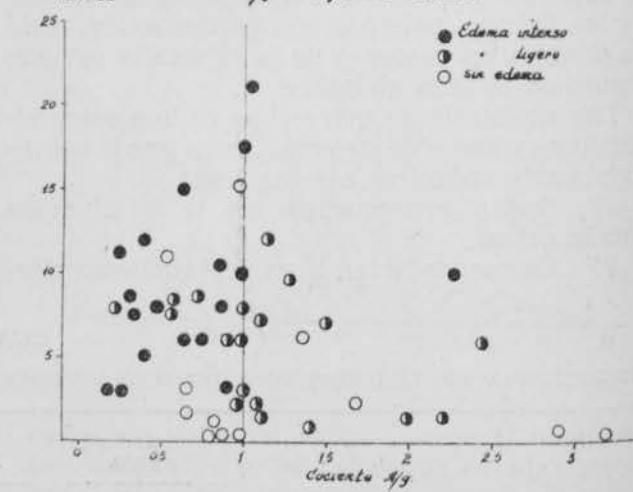


Fig. 7.

es explicable porque la albúmina del suero nefrótico lleva adherida una mayor cantidad de alfa globulina. CUTMAN²⁸ hace resaltar la importancia decisiva que tiene esto para explicar

muchas de las anomalías atribuibles a las albúminas de la nefrosis.

2) El contenido en cistina (ALVING y MIRSKY²⁹) o en diferentes aminoácidos (ALBANESES y colaboradores³⁰) sería distinto, pero esto ha podido también ser explicado por esa mezcla de la alfa globulina a la albúmina.

3) GOETSCH y REEVES³¹ han señalado diferencias de precipitabilidad por el suero de los animales inyectados con albúmina normal y de nefrótico. Esta diferencia tendría la misma explicación, pues la fracción no precipitada sería la alfa globulina. Por otra parte, recientemen-

te GITLIN y JANEWAY³² han realizado un estudio inmunoquímico de la albúmina del suero, orina, líquido ascítico y líquido de edema de los nefróticos sin encontrar ninguna diferencia con respecto a lo normal.

Nosotros hemos estudiado la posible presencia de proteínas de anormal comportamiento utilizando los métodos de BLACK³³ del tiempo de reducción del azul de metileno, y el de BLACK, KLEINER y BOLKER³⁴ de la termolabilidad en animales a los cuales se les había practicado la nefrectomía. En el cuadro II se representan los resultados.

CUADRO II

MODIFICACIONES DE LAS PROTEINAS DEL SUERO DE PERROS CON LA NEFRECTOMIA

Perro número	Basal lab. term. uu.	T. reduc. minutos	24 horas postoperatorio		A las 48 horas		A las 72 horas	
			Lab. term. uu.	T. reduc. minutos	Lab. term. uu.	T. reduc. minutos	Lab. term. uu.	T. reduc. minutos
490	6,2	7,0	8,4	8,0	13,5	10,0	18,9	11,0
492	5,8	8,0	11,1	9,0	19,2	13,0	28,5	15,0
497	2,2	6,0	10,3	9,0	19,4	12,0	"	"
501	4,1	8,0	11,4	9,0	15,2	10,0	"	"
502	3,3	6,0	9,9	7,0	14,6	8,0	"	"

Estas modificaciones, así como las demostradas por otros métodos antes citados, nos parece lo más verosímil que deriven de las restantes variaciones que acontecen en el plasma después de la nefrectomía y, por consiguiente, no creemos que indiquen un tipo especial de albúmina.

c) Vista la invalidez de los anteriores supuestos, se siente uno impulsado a pensar que tales alteraciones puedan derivar de un trastorno en alguna función del riñón reguladora de la formación y equilibrio de las proteínas del plasma.

Con el objeto de comprobar este supuesto hemos realizado una serie de investigaciones experimentales sobre ratas y perros nefrectomizados comparando los diagramas electroforéticos antes y después de la nefrectomía. En las ratas, como no se puede hacer un estudio seriado sin sangrar en relativo exceso al animal, se han estudiado lotes sucesivos de ratas normales en buen estado y con la dieta media de la colonia, ratas lumbotomizadas, llegando al riñón, pero sin quitárselo, y a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas de la nefrectomía total. Los datos constan en el protocolo final, pero se resumen en este cuadro III.

CUADRO III

VALORES MEDIOS DE PROTEINAS TOTALES, COCIENTE A/G., ALFA Y BETA GLOBULINAS EN RATAS

CONDICIONES	Prot. tot.	Cociente A/G.	Alfa %	Beta %
Normales	4,8	1,6	16,6	18,5
A las 24 horas de falsa operación	4,8	0,8	19,4	20,6
A las 48 horas de falsa operación	4,9	1,2	13,2	18,0
A las 72 horas de falsa operación	5,1	1,1	12,9	19,8
A las 24 horas de doble nefrectomía	5,3	1,15	12,9	22,9
A las 48 horas de doble nefrectomía	4,7	0,65	19,9	31,5

En estas condiciones la hipoproteinemia no aparece, sin duda neutralizada por la pérdida de agua del plasma que sigue a la nefrectomía, según hemos demostrado anteriormente; pero en cambio se ve el descenso del cociente, un leve aumento de la alfa globulina y un muy evidente aumento de la beta globulina. La figura 8 muestra como ejemplo el electroforeto-

grama de la rata normal, en el que nosotros hallamos, como todos los autores, que ofrece la peculiaridad de discriminarse menos las fracciones, y en la figura 9 el de una rata nefrectomizada en la cual se ve cómo la operación reproduce el espectro que se observa en los nefróticos.

Las experiencias en los perros han sido he-

chas hasta ahora en sólo tres animales; en ellos, en dos se ve el aumento de la alfa y en dos un leve incremento de la beta con tenden-

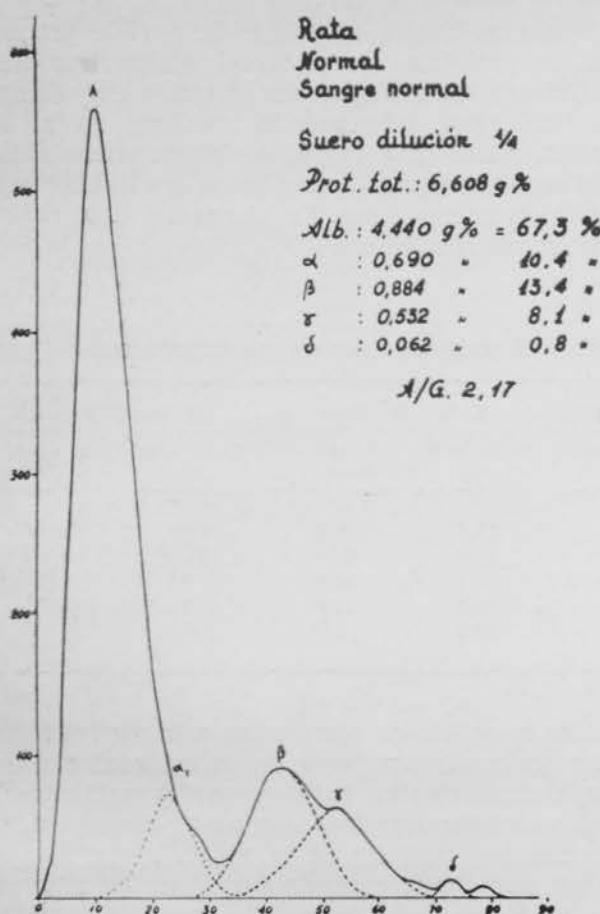


Fig. 8.

cia al descenso del cociente; no obstante, en estos perros el trastorno irrogado por la nefrectomía es mucho menos patente y seguro. Véase el cuadro IV:

Nosotros no creemos, pues, que las alteraciones de las proteínas y fracciones que se advierten en el plasma de los enfermos de riñón sean la mera consecuencia de la pérdida de albúmina por la orina. En contra de ello deponen, entre otras razones: la estabilización a un cierto nivel, la pequeñez relativa de la pérdida en relación con la capacidad formadora que está aumentada en los nefróticos, y más directamente la posibilidad de poderse originar alteraciones similares por la nefrectomía, lo cual indica una participación del riñón en la regulación del espectro proteico. Un nuevo argumento en pro de que la disproteinosis nefropática tiene un mecanismo funcional está en los resultados que se obtienen con la terapéutica con el ACTH.

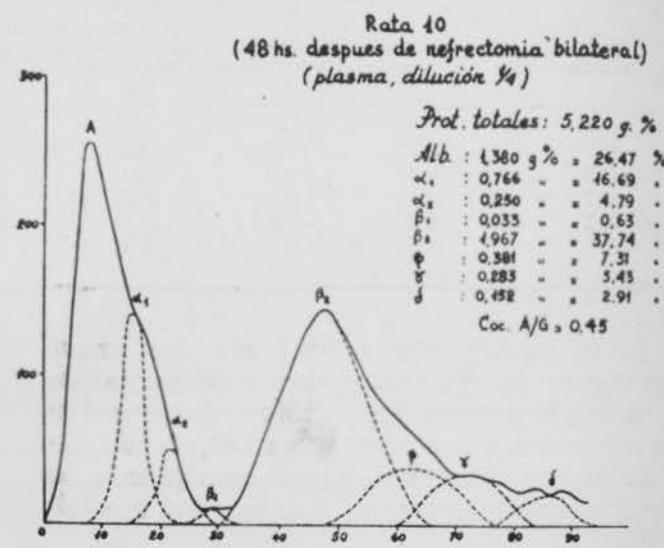


Fig. 9.

FARNSWORTH y RUPPENTHAL³⁵ han observado que el tratamiento por el ACTH del síndrome nefrótico produce una normalización del espectro electroforético, lo cual ha sido también ad-

CUADRO IV
VALORES DE PROTEINAS TOTALES, COCIENTE A/G., ALFA Y BETA BLOBULINAS EN PERROS

Perro número	CONDICIONES	Pr. ts.	Cociente	Alpha %	Beta %
14	Previa	6,5	0,6	4,5	22,7
	72 horas de falsa operación	5,8	0,4	3,1	25,8
	Antes de nefrectomía	6,0	0,38	2,7	19,4
	Nefrectomía:				
	A las 24 horas	6,1	0,35	1,1	26,0
	A las 48 horas	5,7	0,28	3,7	26,2
	A las 72 horas	5,4	0,30	10,7	17,5
15	Previa	5,7	0,75	7,4	25,9
	72 horas de falsa operación	4,7	0,51	4,1	35,3
	Nefrectomía:				
	A las 24 horas	5,6	0,42	2,5	34,0
	A las 48 horas	4,8	0,34	6,1	41,3
16	Previa	6,0	0,75	4,7	22,4
	72 horas de falsa operación	6,4	0,45	7,1	27,1
	Nefrectomía:				
	A las 24 horas	6,2	0,51	4,7	25,5
	A las 48 horas	5,1	0,41	8,8	27,8
	A las 72 horas	7,4	0,60	8,0	23,4

vertido por LENGE y BERGER³⁶ y parece deberse a modificar alguna función alterada en el enfermo renal, ya que no se consigue con otros métodos de diuresis. Ejemplo de esto es lo que hemos observado en un enfermo estudiando su espectro proteico antes y después del ACTH (figura 10).

No obstante, cabe dentro de lo posible que el aumento de las alfas y beta globulinas en los sueros nefróticos fuera más bien derivado del aumento de lípidos, puesto que la globulina aumentada es extraíble por el éter (OHLAHAGEN³⁷), y siendo ya sabido que siendo estas dos

fracciones las que constituyen principalmente la lipoproteína sérica. Según los estudios de BLIX, TISELIUS y SVENSSON³⁸, el 35 por 100 de la lipoproteína corresponde a la alfa y el 65 por 100 a la beta; por otra parte, está también advertido que el aumento de lípidos eleva esta fracción de la seroglobulina, que sin duda interviene en el transporte de la grasa.

Sin embargo, el paralelismo no es absoluto entre hiperlipemia e hiperglobulinemia beta, y ya hemos dicho que en nefropatías sin hiperlipemia ni cuadro nefrótico puede aparecer elevada esta última fracción.

CUADRO V

VALORES DE PROTEINAS TOTALES, COCIENTE A/G., α - y β - GLOBULINAS EN RATAS NORMALES CON FALSA NEFRECTOMIA Y NEFRECTOMIA

Rata número	CONDICIONES	Prot. totales	Coc. A/G.	α glob. %	β glob. %
1	Normal	5,0	1,64	"	"
2	"	5,2	2,20	"	"
3	"	4,7	2,10	"	"
4	"	4,8	2,00	"	"
5	"	4,6	1,90	"	"
6	"	4,5	2,00	"	"
7	"	5,6	2,50	"	"
8	"	4,3	1,60	"	"
9	"	3,8	1,80	18,8	12,5
10	"	5,8	1,03	15,8	26,0
11	"	6,0	0,91	19,0	17,0
12	"	4,8	1,77	12,4	16,6
13	"	4,6	1,37	13,9	16,3
14	"	4,4	0,64	22,0	23,0
Valores medios		4,8	1,60	16,6	18,5
15	Falsa operación a las 24 horas	4,9	1,30	14,2	23,3
16	" " a las 24 "	5,2	0,50	25,0	19,0
17	" " a las 24 "	4,2	0,60	19,0	21,0
Valores medios		4,8	0,80	19,4	20,6
18	Falsa operación a las 48 horas	5,4	1,20	14,6	16,9
19	" " a las 48 "	5,3	1,70	6,2	15,9
20	" " a las 48 "	4,1	0,60	18,8	21,2
Valores medios		4,9	1,20	13,2	18,0
21	Falsa operación a las 72 horas	5,3	1,20	11,5	20,9
22	" " a las 72 "	4,6	1,00	17,0	17,0
23	" " a las 72 "	5,5	1,20	8,2	21,6
Valores medios		5,1	1,10	12,9	19,8
24	A las 24 horas de nefrectomía	5,5	1,20	11,6	23,5
25	" " "	4,8	1,60	15,1	15,2
26	" " "	5,3	1,30	11,5	26,0
27	" " "	5,8	0,80	15,6	29,4
28	" " "	5,9	0,70	10,0	28,3
29	" " "	5,0	1,30	13,5	15,2
Valores medios		5,3	1,15	12,9	22,9
30	A los 48 horas de nefrectomía	4,9	0,80	18,0	31,3
31	" " "	5,2	0,45	19,3	38,3
32	" " "	4,2	0,70	22,4	25,0
33	" " "	"	"	"	"
Valores medios		4,7	0,65	19,9	31,5

SUMARIO.

En resumen, podemos decir que las alteraciones más intensas y típicas de las proteínas del plasma se observan en las nefrosis infantiles o en las nefritis con cuadro nefrótico. Son la hipoproteinemia con descenso del cociente, como es sabido desde largo tiempo, y además el aumento de la alfa y beta globulinas denun-

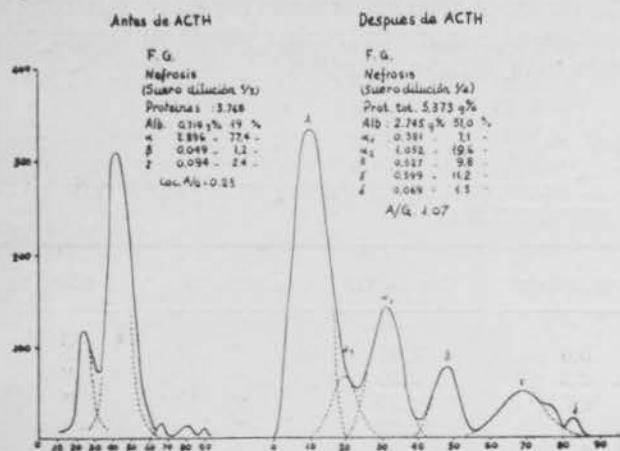


Fig. 10.

ciados por los estudios electroforéticos. Estas variaciones acompañan frecuentemente a los casos con más edemas y pueden constituir un factor favoreciente de los mismos, aunque no parece ser el fundamental. En cambio, sí parece que un mismo mecanismo interviene en estos trastornos del espectro proteico, los edemas y la albuminuria. La disproteinosis no deriva de la albuminuria, como tampoco el edema resulta de aquélla. El mecanismo de las variaciones de las proteínas parece estar en la insuficiencia de alguna función específica del riñón sobre la formación y regulación de las proteínas del plasma. El hecho de que se presente en casos no nefróticos y los resultados de nuestras experiencias en las ratas apoyan este supuesto. No consideramos estas experiencias como conclusivas, pero nos parece que apoyan esta creencia y sobre todo abren camino para nuevos estudios. Una vez más nos parece evidente que el riñón interviene en modo decisivo en el metabolismo y quizás una faceta más sea precisamente intervenir en el espectro proteico del plasma. Pero lo que consideramos ya más evidente es que los hechos no se explican simplemente por un empobrecimiento proteico en virtud de la pérdida por la orina o de un defecto de formación o síntesis proteica que no existen.

BIBLIOGRAFIA

1. EPSTEIN.—J. Exp. Med., 16, 719, 1912.
2. V. GOVAERTS.—Bull. Acad. Roy. Med. Belge, 4, 161, 1924.
3. SCHADE y CLAUSEN.—Zeit. f. Kl. Med., 100, 363, 1924.
4. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, t. II, 1934.
5. RUSZNYAK.—Zeit. f. Exp. Med., 40, 532, 1924.
6. PETERS.—J. Clin. Invest., 16, 941, 1931.
7. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, t. VII.
8. HILLER LUNDER, LUNDSGAARD y v. SEYKE.—J. Exp. Med., 39, 911, 1924.
9. LEITER.—Arch. Int. Med., 48, 1, 1931.
10. DENTON y KOHMAN.—J. Biol. Chem., 16, 1, 1918.
11. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, t. VII.
12. LONGSWORTH y MCINNES.—J. Exp. Med., 71, 77, 1940.
13. LUETSCHER.—Physiol. Rev., 27, 621, 1947 y J. Clin. Invest., 19, 313, 1940.
14. WIEDEMAN.—Schweiz. Med. Wschr., 76, 241, 1946.
15. ZELDIS y ALLING.—J. Exp. Med., 81, 515, 1945.
16. ROUTH, KNAPP y KOBAYASHI.—J. Pediat., 7, 33, 1948.
17. LOBO-ONELL, DÍAZ MUÑOZ y LEYTON.—Rev. Child. Urol., 11, 103, 1948.
18. ZOELLNER, EYMER y SCHREID.—Deutsch. Med. Wschr., 74, 486, 1949.
19. THORN, DAVENPORT, WOODRUFF y TEYLER.—J. Clin. Invest., 24, 802, 1945.
20. LEWIS y PAGE.—J. Exp. Med., 86, 185, 1947.
21. THOMAS, CHLEYER y ANDREWS.—Ann. Int. Med., 41, 445, 1928.
22. WIDDOWSON.—Biochem. J., 27, 1.321, 1933.
23. CAVETT y GIBSON.—J. Clin. Invest., 10, 857, 1931.
24. TUI, BARTTER y WRIGHT.—Journ. Am. Med. Ass., 124, 331, 1944.
25. KELLEY, ZIEGLER, DOEDEN y McQUARRIE.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 75, 153, 1950.
26. CALVERT.—J. Clin. Invest., 24, 802, 1945.
27. BOURDILLON.—J. Exp. Med., 69, 819, 1939.
28. GUTMAN (cit. ANTWEILER).—Die Quantitative Elektrophorese in Medizin, Ed. Springer, 1952.
29. ALVING y MIRSKY.—J. Clin. Invest., 15, 215, 1936.
30. ALBANESES, DAVIS, SMETAK y LAW.—J. Lab. and Clin. Med., 34, 326, 1949.
31. GOESCH y REEVES.—J. Clin. Invest., 15, 173, 1936 y 19, 9, 1949.
32. GITLIN y JANEWAY.—J. Clin. Invest., 31, 223, 1952.
33. BLACK.—Cancer Research, 7, 321, 1947.
34. BLACK, KLEINER y BOLKER.—Cancer Research, 8, 79, 1948.
35. FERNSTWORTH y RUPPENTHAL.—J. Lab. and Clin. Med., 38, 407, 1951.
36. LENKE y BERGER.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 75, 366, 1951.
37. OHLAAGEN.—Nord. Med., 34, 992, 1947.
38. BLIX, TISELIUS y SVENSSON.—J. Biol. Chem., 137, 485, 1941.

SUMMARY

The most intense disturbances in plasma proteins (hypoproteinemia, fall in the Alb./Glob. ratio and increase in alpha and beta globulins) are seen in infantile nephrosis and in nephritis with nephrotic syndrome.

A single mechanism is responsible for the disturbances in the protein spectrum, oedema and albuminuria in such conditions. Dysproteinosis is not derived from albuminuria; nor is the oedema. The mechanism of the changes in proteins appears to be dependent on the inability of some specific renal function to form and regulate plasma proteins. The fact that it occurs in non-nephrotic cases and the results of our experiments on rats lend support to this view.

Once again it is, in our opinion, obvious that the kidney plays a decisive role in metabolism; a further aspect of such a role may be the kidney participation in the plasma protein spectrum. In any event it is beyond doubt that the facts cannot be accounted for by a mere protein deficit due to loss in the urine or to faulty formation or synthesis of proteins since these phenomena do not occur.

ZUSAMMENFASSUNG

Die stärksten Veränderungen bei den Plasma-proteinen (Hypoproteinaemie, niedriger Alb./Globulinquotient und Zunahme der Alpha-und Beta-Globuline) findet man bei den kindlichen Nephrosen oder den Nephritis mit nephrotischem Einschlag.

Derselbe Mechanismus verursacht bei diesen Störungen das Proteinspektrum, die Oedeme und die Albuminurie. Die Dysproteinose stammt nicht von der Albuminurie, ebensowenig wie das Oedem. Der Mechanismus der Proteinvariationen scheint auf der Insuffizienz einer spezifischen Nierenfunktion zu beruhen, die sich auf die Bildung und Regulierung der Plasmaproteine bezieht. Die Tatsache, dass sie bei Fällen ohne Nephrose auftritt, sowie die Ergebnisse unserer experimentellen Studien an Ratten sprechen für diese Annahme.

Diese Tatsache scheint uns ein weiterer Beweis dafür, dass die Niere einen entscheidenden Einfluss auf den Proteinstoffwechsel ausübt, und vielleicht genauer gesprochen, gerade auf das Proteinspektrum des Plasmas. Ganz gewiss ist aber die Tatsache, dass es sich nicht einfach um eine Proteinverarmung infolge einer Proteinurie handelt oder um einen Defekt in der Bildung oder Synthese der Proteine, die in Wirklichkeit nicht vorhanden sind.

RESUMÉ

Les plus intenses altérations des protéines du plasma (hypoprotéinémie, descente du quotient Alb./Glob. et augmentation de l'alpha et beta globulines) se voient dans les néphroses infantines ou dans les néphrites avec tableau néphrosique.

Un même mécanisme intervient dans ces troubles du spectre protéique, des oedèmes et albuminurie. La disprotéinose ne provient pas de d'albuminurie ni l'oedème se dérive de celle-là. Le mécanisme des variations des protéines semble se trouver dans l'insuffisance d'une certaine fonction spécifique du rein, sur la formation et régulation des protéines du plasma. Le fait de se trouver dans des cas non néphrosiques, et les résultats de nos expériences dans les rats, appuient cette supposition.

Il nous semble évident, une fois de plus, que le rein intervient de façon décisive dans le métabolisme; il se peut qu'un autre aspect soit précisément son intervention dans le spectre protéique du plasma. Mais ce que nous considérons déjà plus évident c'est que les faits ne s'expliquent pas simplement par un appauvrissement protéique comme suite de la perte par l'urine ou d'un défaut de formation ou synthèse protéique, qui n'existent pas.

DIFERENTE COMPORTAMIENTO DE LOS SUEROS NORMALES Y ALERGICOS EN LA FROVOCACION DEL CHOQUE PARASPECIFICO

(Estudios sobre el mecanismo de la disreacción alérgica.)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. M. SEGOVIA y J. M. ALÉS.

Instituto de Investigaciones Médicas, Madrid.

Hace unos años uno de nosotros¹ insistió en la necesidad de estudiar más profundamente el mecanismo de las enfermedades alérgicas, en las cuales, no obstante la realidad de la frecuente sensibilización, suponemos que existe alguna razón más profunda en virtud de la cual estos sujetos se hallan sometidos a la facilidad para sensibilizarse a la respuesta desmedida que caracteriza a la alergia y a la persistencia de la sensibilización a pesar de los choques repetidos. Este "algo" podría ser, como ocurre con otras variaciones de origen constitucional, una anormalidad enzimática. Ya ALBUS² pensó en un posible defecto de histaminasa, que nuestros estudios ulteriores no han podido objetivar. Una parte de los estudios realizados por nosotros en estos últimos años han sido destinados a encontrar alguna diferencia en el suero de los alérgicos con respecto a los normales, pero no obstante haber seguido diferentes vías no nos ha sido posible objetivar nada seguro.

No hace mucho tiempo, MARRACK³ ha expresado la creencia de que la característica principal del sujeto alérgico es la facilidad con la cual produce anticuerpos frente a antígenos poco activos y la persistencia con que sigue originándolos después del contacto. Basándonos en esta afirmación, nosotros hemos últimamente intentado ver si el suero normal y el alérgico tenían similar o distinto efecto sobre el contenido en anticuerpos del animal sensibilizado. Es conocido el fenómeno estudiado por FRIEDBERGER y por KELLAWAY y COWELL⁴ llamado de la "extinción"; si a un cobaya sensibilizado se le inyecta, antes de ponerle el antígeno desencadenante, suero de otro animal normal de la misma u otra especie, se impide el choque anafiláctico. Este fenómeno se da desde los quince minutos, tiene su acmé a la hora, descendiendo desde las tres horas, para desaparecer totalmente a las cuarenta y ocho horas. Estos autores señalaron que el suero humano tiene menos poder de extinción que el de otras especies. No obstante, nosotros planteamos este estudio con los sueros humanos con el doble objeto de ver si el comportamiento del suero normal difería del del alérgico en este sentido o si existían en éste sustancias liberadoras de histamina, como parece actuar la antiguamente llamada "anafilotoxina", activada por polisacáridos según los estudios de ROCHA E SILVA⁵.