



79
21

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

ESTABLECIMIENTO DE VALORES NORMALES DE
PRESION COLOIDOSMOTICA EN SUERO PARA
LA POBLACION MEXICANA. APLICACIONES
CLINICAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
CARMITA L PEREZ GUITAR



MEXICO, D. F.

1997.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


Jurado Asignado

PRESIDENTE	Prof. HOMERO HERNANDEZ MONTES
VOCAL	Prof. GUILLERMO GONZALEZ VARGAS
SECRETARIO	Prof. ALBERTO HUBERMAN WAJSMAN
1er. SUPLENTE	Prof. GRACIELA EVANGELINA NAVA DIAZ
2º SUPLENTE	Prof. JESUS FERNANDO MONTIEL AGUIRRE

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Subirán"
Departamento de Bioquímica

Bajo la dirección del Dr.


ALBERTO HUBERMAN WAJSMAN

SUSTENTANTE


Carmita Pérez Guízar

A MIS PADRES:

DOMITILA Y GUADALUPE

A MIS HERMANOS:

**ISABEL, MARTHA, CALIXTO,
DORA EMILIA Y ALFONSO (+)**

A MI ESPOSO E HIJA:

JOSE LUIS Y ALEJANDRA

Abreviaturas empleadas en este trabajo.	3
RESUMEN	4

C A P I T U L O I

1. INTRODUCCION	
1.1 Presión coloidosmótica	6
1.2 Membranas semipermeables	10
1.3 Equilibrio de Donnan	14
2. Presión Coloidosmótica	
2.1 Proteínas del plasma	15
2.2 Fibrinógeno	16
2.3 Globulinas	16
2.4 Albúmina	16
2.4 Niveles de producción	17
2.4 Distribución	17
2.4 Estructura	18
2.4 Funciones	21
2.4 Síntesis	22
3. Problemas clínicos relacionados con la presión coloidosmótica	
3.1 Glomerulonefritis	30
3.2 Cirrosis hepática	31
3.3 Síndrome nefrótico	37

4. Medición de la Presión Coloidosmótica	
4.1 Teoría	38
4.2 Coloidosmómetro	42
	C A P I T U L O I I
JUSTIFICACION	43
	C A P I T U L O I I I
OBJETIVOS	45
	C A P I T U L O I V
METODO EXPERIMENTAL Y ESTADISTICO	
1. Material	
1.1 Equipo	46
1.2 Material biológico	47
2. Modelo Biológico	47
2.1 Variables Bioquímicas	48
3 Análisis Estadístico	49
	C A P I T U L O V
RESULTADOS	50
	C A P I T U L O V I
APLICACIONES CLINICAS	56
	C A P I T U L O V I I
DISCUSION DE LOS RESULTADOS	63
	C A P I T U L O V I I I
CONCLUSIONES	67
BIBLIOGRAFIA	68

Abreviaturas empleadas en este trabajo.

Figura	(Fig)
Presión osmótica	(PO)
Peso molecular	(PM)
Presión coloidosmótica	(PCO)
Presión hidrostática	(PH)
Gramos por decilitro	(g/dl)
Albumina	(Alb)
Miligramos por kilogramo	(mg/kg)
Por ciento	(%)
Compartimiento intravascular	(CIV)
Angstrom	(A)
Aminoácidos	(aa)
Acido desoxirribonucleico complementario	(ADNC)
Acido	(Ac.)
Ac. Aspártico	(Asp)
Ac. Glutámico	(Glu)
Alanina	(Ala)
Leucina	(Leu)
Lisina	(Lis)
Cisteína	(Cis)
Arginina	(Arg)
Asparagina	(Asn)
Fenilalanina	(Fen)
Glicina	(Gli)
Glutamina	(Gln)
Histidina	(His)
Isoleucina	(Ile)
Metionina	(Met)
Prolina	(Pro)
Serina	(Ser)
Treonina	(Tre)
Tirosina	(Tir)
Triptofano	(Trp)
Valina	(Val)
Reticulo endoplásmico rugoso	(RER)
Aparato de Golgi	(AG)
Reticulo endoplásmico liso	(REL)
Alfafetoproteína	(AFP)
Acido ribonucleico mensajero	(ARNm)
Unidades Svedberg	(S)
Milímetros de mercurio	(mmHg)
Espacios intersticiales	(EI)
Espacios intravasculares	(EIV)
Calcio	(Ca)
Proteína Total	(PT)
Globulina	(Glob)
Relación A/G	(R A/G)
Aminonucleósidos de puromicina	(ANP)
Desviación estándar	(DE)

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue establecer los valores normales de la PCO del suero correspondientes a una muestra representativa de la población adulta de Mexico.

Estos valores se compararon con una serie de mediciones de PCO en pacientes cirróticos.

Se llevó a cabo la medición de la presión coloidosmótica tanto en el suero de pacientes que no presentaban ninguna alteración en los análisis de proteína total, albúmina, globulinas y relación A/G y que, además, no presentaban daño hepático ni renal. La muestra consistió en 160 sueros de los cuales 99 correspondieron a mujeres y 61 a hombres. En adelante, este grupo será denominado "normal".

De los pacientes cirróticos se obtuvieron 153 sueros de los cuales 75 correspondieron a mujeres y 78 a hombres.

Los sueros fueron proporcionados por el Departamento de Química Clínica y Central de Toma de Muestras del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran".

En los 160 individuos sin alteraciones en los parámetros antes mencionados se encontró un valor de presión coloidosmótica (PCO) de 26.21 ± 7.35 mmHg ($\bar{X} \pm 1.96DE$) y los valores límites encontrados fueron de 18.86 y 33.56 mmHg.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue establecer los valores normales de la PCO del suero correspondientes a una muestra representativa de la población adulta de México.

Estos valores se compararon con una serie de mediciones de PCO en pacientes cirróticos.

Se llevó a cabo la medición de la presión coloidosmótica tanto en el suero de pacientes que no presentaban ninguna alteración en los análisis de proteína total, albúmina, globulinas y relación A/G y que, además, no presentaban daño hepático ni renal. La muestra consistió en 160 sueros de los cuales 99 correspondieron a mujeres y 61 a hombres. En adelante, este grupo será denominado "normal".

De los pacientes cirróticos se obtuvieron 153 sueros de los cuales 75 correspondieron a mujeres y 78 a hombres.

Los sueros fueron proporcionados por el Departamento de Química Clínica y Central de Toma de Muestras del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran".

En los 160 individuos sin alteraciones en los parámetros antes mencionados se encontró un valor de presión coloidosmótica (PCO) de 26.21 ± 7.35 mmHg ($\bar{X} \pm 1.96DE$) y los valores límites encontrados fueron de 18.86 y 33.56 mmHg.

En los 153 pacientes cirróticos se encontró un valor de PCO de 19.59 ± 7.29 mmHg ($\bar{X} \pm 1.96$ DE) y sus valores límites fueron de 12.3 y 26.88 mmHg.

Con respecto al sexo no se encontró diferencia significativa entre los valores normales de ambos tipos de sueros. Las 99 mujeres presentaron un valor de PCO de 26.42 ± 5.93 mmHg y los 61 hombres presentaron un valor de PCO de 26.45 ± 6.37 mmHg, respectivamente. En los pacientes cirróticos se obtuvieron los siguientes valores de PCO: 19.68 ± 6.84 mmHg en 75 mujeres y 19.51 ± 7.87 mmHg en 78 hombres, respectivamente.

A cada suero se le hicieron tres lecturas no consecutivas y el promedio de las tres lecturas fue utilizado para el estudio estadístico.

El coeficiente de variación entre las tres lecturas varió de 0 a 1.0%. Sólo dos muestras de las 160 presentan un coeficiente de variación arriba de 1 (1.18 y 1.56%), lo que significa que la variación del método es confiable.

Las edades de los pacientes se encontraban entre los 18 y los 87 años.

En conclusión, se estableció el valor normal de la PCO para una población adulta mexicana. Se pudo observar que existe una diferencia significativa en la PCO entre ambos tipos de sueros (normales y cirróticos).

INTRODUCCION

PRESION COLOIDOSMOTICA

Las propiedades coligativas de la materia (del latín colligatus = reunido junto) (154), son aquellas que dependen primordialmente del número de moléculas de soluto y no de sus características como tamaño, peso y propiedades químicas. Estas propiedades coligativas son (23):

a) Reduccion de la presión de vapor. La presión de vapor de un disolvente desciende cuando se le añade una molécula no volátil. Este efecto depende de dos factores: disminución del número de moléculas de disolvente en la superficie libre y fuerzas atractivas que ejercen las moléculas de soluto (por cohesión) sobre las moléculas del disolvente, dificultando su paso a la fase de vapor. La reducción de la presión de vapor es directamente proporcional a la fracción molar del soluto (75).

b) Elevación del punto de ebullición. Cuando se le añade a un disolvente moléculas no volátiles, el efecto es una disminución de la presión de vapor del disolvente, por lo que es necesario elevar la temperatura, con el fin de que aumente la presión de vapor hasta igualar a la presión atmosférica. La elevación del punto de ebullición del disolvente es directamente proporcional a la fracción molar del soluto (2).

c) Reducción del punto de congelación. Cuando se adiciona un soluto a un disolvente para dar una disolución, disminuyen tanto la presión de vapor como el punto de congelación por debajo del disolvente líquido puro. (Ver la Fig.1). Δ es el punto de congelación del disolvente y T_0 es la temperatura donde las curvas de presión de vapor del disolvente y del hielo se reúnen. En este punto, el disolvente líquido y el sólido están en equilibrio; igualmente, β es el punto de congelación de la solución, en el que está en equilibrio con el disolvente puro sólido y T es la temperatura, de manera que $T_0 - T = T_c$, es la depresión del punto de congelación. La distancia AC es equivalente a $p_0 - p$ en el punto de congelación del disolvente y, dado que p_0 a esta temperatura es una constante, AC es proporcional a la reducción relativa de la presión de vapor. Si las curvas de la presión de vapor para un número de soluciones diluidas son casi paralelas en la vecindad del punto de congelación, entonces BC/AC es una constante. Entonces, para estas soluciones la reducción del punto de congelación es proporcional a la disminución relativa de la presión de vapor Y , por lo tanto, a la fracción molar del soluto (54). (PL y PS en la Fig.1)

d) Presión osmótica. (PO). Es la presión mecánica que debe ejercerse sobre una disolución de un soluto impermeable para impedir el paso del disolvente puro hacia la disolución cuando ambas están separadas por una membrana semipermeable para el soluto hasta llegar a un equilibrio en el que el flujo neto del disolvente difusible es cero (153).

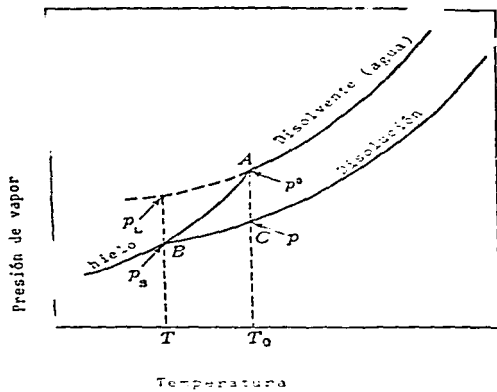


Fig. 1 Disminución del punto de congelación .

Las cuatro propiedades coligativas de la materia son el resultado del mismo fenómeno: el efecto de las moléculas de soluto sobre la presión de vapor del disolvente (75).

Osmosis. El fenómeno llamado ósmosis (del griego empujar o impulsar) fue observado por primera vez por el padre Nollet en 1748. Observó que cuando una solución de alcohol y agua estaba separada por una vejiga animal y se colocaba en agua pura, el agua atravesaba la vejiga para entrar en la disolución de alcohol, pero el alcohol no podía pasar al agua. A este paso de un disolvente a través de una membrana semipermeable para sumarse a una disolución, se le llama ósmosis (2).

Presión coloidosmótica (PCO). Es la presión que ejercen los coloides a través de una membrana semipermeable, la cual permite el paso de los cristaloides pero no el de los coloides y está dada por las macromoléculas.

Una dispersión coloidal es una suspensión de partículas divididas finamente en un medio continuo. La dispersión coloidal se diferencia de una solución ordinaria por el tamaño de partículas, las cuales se encuentran entre 10^4 y 10^7 cm (26).

La diferencia entre la presión osmótica y la presión coloidosmótica está dada por el tamaño de las moléculas del soluto.

La incapacidad de ciertas sustancias para difundirse a través de membranas tales como el pergamino condujo a Thomas Graham en 1861 a llamarlas coloidales (del griego κολλω, que significa pegamento debido a que con frecuencia eran pegajosas y gelatinosas), para distinguirlas de las especies disueltas más pequeñas, a las cuales llamó cristaloides. La aplicación de las membranas semipermeables por Pfeffer a la medición de la PO, mostró que la presión osmótica de las sales y otros cristaloides es superior a la de las sustancias como la albumina (coloides) (153).

Las disoluciones coloidales están formadas por partículas invisibles a simple vista y al microscopio normal. Pero la disolución muestra cierta opalescencia con iluminación lateral sobre fondo oscuro y por eso se puede decir que las partículas disueltas resultan visibles al ultramicroscopio, que es el microscopio que dispone de iluminación lateral sobre fondo oscuro. Las disoluciones coloidales son estables a la gravedad y a los campos centrifugos moderados y en cambio, sedimentan cuando la fuerza centrifuga es muy elevada, a la cual podemos llamar ultracentrifugación (26).

Son disoluciones coloidales por ejemplo: las proteínas de la sangre o de la leche.

1.1 MEMBRANAS SEMIPERMEABLES

Son las que permiten el paso de las moléculas del disolvente a través de ellas, pero no las del soluto (153). El

tipo de membrana que se usa para un experimento depende de la naturaleza del disolvente y del soluto. Entre las membranas semipermeables tenemos membranas animales, celulosa y películas de precipitados orgánicos como la de ferrocianuro de cobre. La naturaleza de la membrana no tiene efecto sobre la PO que produzca una solución dada, siempre que la membrana sea verdaderamente semipermeable (2). En solutos de elevado peso molecular (PM) las membranas más usadas son películas finas de celulosa y de nitrato de celulosa (153). El colodion (solución alcohólica de piroxilina) funciona como una membrana semipermeable que permite el paso del disolvente pero no el de las moléculas de soluto. El mecanismo por medio del cual el disolvente atraviesa la membrana puede ser diferente para cada clase de membrana (26).

La presión osmótica puede ser demostrada en forma simple en el laboratorio, considerando el experimento ilustrado en la Fig.2.

Los brazos de un tubo en U están separados por una membrana semipermeable. Un brazo está lleno inicialmente con un disolvente puro, mientras que el otro está lleno al mismo nivel con una disolución hecha por un disolvente y moléculas de soluto no difusibles (coloides). Tanto las moléculas de soluto como del disolvente están en un constante movimiento en función de su energía termocinética. Después de un cierto tiempo un número de moléculas del disolvente han atravesado los poros de la membrana en ambas direcciones. Puesto que las partículas coloidales de

soluto son mayores que los poros de la membrana, éstas son incapaces de difundirse a través de ella, pero su presencia en el lado de la disolución tiene el efecto de bloquear una cierta fracción de los poros de la membrana que de otra manera estarían disponibles para que pasaran las moléculas del disolvente en dirección del brazo del disolvente puro. Un mayor número de moléculas del disolvente pasan a través de la membrana del lado del disolvente hacia el lado de la disolución. Como el nivel del líquido en el brazo del disolvente puro cae, hay un aumento correspondiente en el nivel del líquido en el brazo de la disolución. En la medida en que aumenta la diferencia en el nivel entre los dos brazos, se ejerce una presión hidrostática (PH) a través de la membrana, que es la que hace que aumente el flujo de moléculas de disolvente del brazo de disolución al brazo del disolvente, neutralizándose así el flujo inicial osmóticamente inducido. El flujo neto alcanza el cero cuando igual número de moléculas del disolvente atraviesan la membrana en ambas direcciones hasta alcanzar el equilibrio.

La PO de una solución con respecto al disolvente puro puede ser calculada por la ecuación de van't Hoff (70).

$$\pi = CRT \dots\dots\dots(1)$$

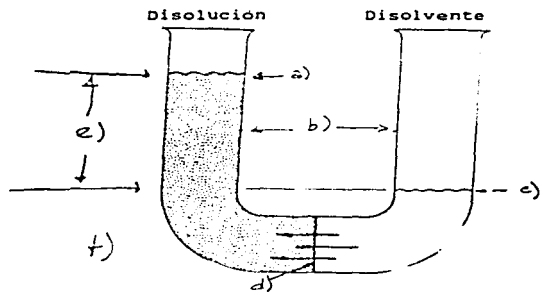
donde

π = PO

C = concentración molal

R = constante universal de los gases

T = temperatura absoluta



a) Nivel de la disolución en equilibrio.

b) Muestra inicial.

c) Nivel del disolvente en equilibrio.

d) Membrana semipermeable

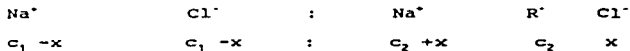
e) La diferencia de nivel crea una presión hidrostática igual a la presión osmótica de la disolución en equilibrio.

f) Las moléculas del disolvente atraviesan la membrana en ambas direcciones, pero el flujo neto es en dirección de las flechas hasta que la presión hidrostática al otro lado de la membrana cause el equilibrio.

Fig. 2 Osmómetro (tubo en U abierto).

1.2. EQUILIBRIO DE DONANN.

Si una disolución de un electrólito que consiste de dos iones difusibles está separada por una membrana semipermeable de otra disolución que contiene una sal de un ión no difusible, por ejemplo una proteína, entonces en el equilibrio la distribución de los iones será desigual en los dos lados de la membrana. Supongamos que una disolución de cloruro de sodio que tiene una concentración c_1 , está separada por una membrana semipermeable de una disolución que contiene una sal ($\text{Na}^+\text{R}'$) que tiene una concentración c_2 , siendo R' un ión no difusible. Una cierta cantidad de iones de cloruro de sodio en el equilibrio pasan a través de la membrana, de tal manera que el estado final puede ser representado así:



La electroneutralidad se aplica en ambos lados de la membrana, de tal manera que la concentración de iones positivos es igual a la de los iones negativos en cada disolución (70).

Considerando únicamente los iones difusibles en equilibrio, la concentración del lado coloidal de la membrana es ligeramente más grande que la del lado no coloidal, produciendo una diferencia de presión osmótica, la cual es una función lineal de la concentración coloidal. El componente de presión debido al efecto de Gibbs-Donann es una función cuadrática de la carga eléctrica correspondiente al componente coloidal; por lo tanto,

la PCO total medible está compuesta por dos componentes. Esto explica la no linealidad de la PCO con la concentración coloidal (54).

2. PRESION COLOIDOSMOTICA DEL SUERO

2.1 PROTEINAS DEL PLASMA

La cantidad total de proteínas del plasma es alrededor de 7 a 7.5 g/dl de suero. Ellas constituyen la mayor parte de los sólidos del plasma. Son una mezcla muy compleja, no sólo de proteínas simples sino también de proteínas conjugadas o mixtas, tales como las glicoproteínas y diversos tipos de lipoproteínas.

El plasma sanguíneo es por definición un líquido intravascular. En el lado arterial de la circulación, la presión hidrostática intravascular generada por el corazón y los grandes vasos es de 20-25 mmHg mayor que la PH en los espacios tisulares. Para evitar que el líquido intravascular sea forzado a pasar a los espacios extravasculares tisulares, a la PH se opone una PCO intravascular generada por las proteínas plasmáticas.

La separación de las diferentes proteínas de una mezcla compleja frecuentemente se lleva a cabo usando diversos disolventes y electrolitos (o ambos) para separar diferentes fracciones proteínicas de acuerdo con sus características de solubilidad. Por el empleo de distintas concentraciones de sulfato de sodio o de amonio se acostumbra separar a las

proteínas del plasma en tres grupos principales (fibrinógeno, albúmina y globulinas).

2.2 FIBRINOGENO

Es el precursor de la fibrina que forma los coágulos sanguíneos.

2.3 GLOBULINAS

Son moléculas de proteínas insolubles en agua pura, pero solubles en disoluciones salinas. Son una mezcla heterogénea, compleja, de moléculas de proteínas a las que se designan como globulinas α , β , γ , en ocasiones con subíndices, todo basado en su movilidad electroforética.

Las proteínas con base en su estructura se clasifican en:

a) Glicoproteínas. Las cuales contienen fracciones de oligosacáridos unidos por enlaces covalentes.

b) Lipoproteínas. Contienen lípidos por lo general unidos en forma no covalente a la molécula proteínica. Estas migran con las globulinas α o con las globulinas β que actúan como moléculas transportadoras.

2.4 ALBUMINA

Es la más abundante y la más estudiada de las proteínas de la circulación. Su nombre se deriva del nombre primitivo ALBUMEN que se deriva del latín albus que significa "blanco" (118).

La albúmina presenta una vida media de 2 a 3 semanas. Su concentración en el plasma ha sido usada como indicador de salud y enfermedad. El nivel de albúmina sérica es el resultado de su síntesis, degradación y distribución.

Sus propiedades fundamentales se identificaron por primera vez en 1837 por Ansell (1) quien reportó que la albúmina se necesitaba para funciones de transporte, para mantener la fluidez del sistema vascular y para la prevención del edema. En la circulación actúa como el principal coloide que retiene líquido dentro del compartimiento intravascular (CIV).

El lugar donde se lleva a cabo la síntesis de la mayor proporción de las proteínas de la sangre es el hígado, el cual es el órgano exclusivo de su biosíntesis (albúmina), a excepción de las globulinas las cuales se sintetizan en los linfocitos (100).

2.4.1 NIVELES DE PRODUCCION.

En el humano adulto normal la cantidad de albúmina intercambiable es de 5 g/Kg de peso corporal. La producción hepática diaria es de 120-200 mg/kg/día.

2.4.2 DISTRIBUCION.

Sólo el 30-40% de la reserva total intercambiable de albúmina en el cuerpo humano se localiza en el compartimiento intravascular, el resto es extravascular y se encuentra dentro del espacio intersticial. La mayor parte de la albúmina

intersticial en el hombre se encuentra en los músculos y la piel: el hígado, pulmones, corazón, riñones y bazo sólo contienen pequeñas cantidades. Aunque constituye sólo el 6% del peso total del cuerpo, la piel contiene el 30-40% de la albúmina extravascular. La linfa sólo contiene el 2-3% del total de la albúmina intersticial y su concentración en diferentes sitios es muy variable. La albúmina se encuentra en pequeñas cantidades en varios líquidos corporales tales como sudor, lágrimas, jugo gástrico y bilis (122).

En animales pequeños como la rata solo el 25% de la cantidad total de albúmina está en el CIV. La albúmina extravascular es 2.0-2.9 veces mayor que la intravascular. Una rata normal contiene de 500-600 mg de albúmina/100g de peso corporal. De estas cifras, el 20-25% se encuentra en la circulación, el 20-25% en la piel, el 10% en el intestino y el 35-40% en el resto del organismo (77).

2.4.3 ESTRUCTURA.

La albúmina está formada por una sola cadena polipeptídica; tiene una forma elipsoidal con un diámetro de 38 Angstrom (A) y una longitud de 150 A. Tiene un PM de 69,000.

La albúmina contiene 585 aminoácidos (aa). Las secuencias de la albúmina de rata y humana se obtuvieron a partir de las secuencias de bases del ácido desoxirribonucleico complementario específico (ADMC), clonado de ambas especies en 1982 y 1981 respectivamente. La composición de aa de la albúmina humana y de

rata son muy similares; son ricas en Alanina (Ala), Ac. Glutámico (Glu), Leucina (Leu), Lisina (Lis) y Cisteina (Cis). Tienen 35 residuos de Cis, 34 de los cuales forman 17 puentes disulfuro y uno queda libre en la posición 34. Los residuos de Cis en la albúmina de rata y humana están en la misma posición a lo largo de la cadena; por lo tanto, su patrón de asas formadas por los puentes disulfuros es idéntico. La molécula de albúmina en solución está plegada de tal manera que se forman asas dobles sostenidas por los puentes disulfuro. La secuencia de estas asas implica la repetición estructural de 3 dominios de aproximadamente 190 residuos cada uno con una similitud casi perfecta (43,136).

La composición de aa de la albúmina de rata y humana se muestran en la tabla I.

TABLA I

Composición de Aminoácidos de las albúminas:

	HUMANA	RATA
Ala	62	61
Arg	24	23
Asp	36	32
Asn	17	21
Cis	35	35
Pen	31	26
Gli	13	16
Glu	61	58
Gln	20	25
His	16	15
Ile	8	12
Leu	61	57
Lis	59	53
Met	6	6
Pro	24	29
Ser	24	24
Tre	28	34
Tir	18	21
Trp	1	1
Val	41	35
Total	585	584

La secuencia de los aa (1 al 24) del extremo amino de la albúmina de rata y humana se muestran en la Fig.3.

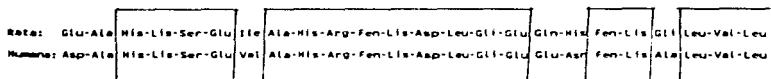


Fig.3 Comparación de la secuencia de aa de los péptidos del extremo amino de las albúminas de rata y humana. La secuencia de aa comunes a la albúmina de las dos especies se marcan.

2.4 FUNCIONES.

A la albúmina plasmática dentro del torrente sanguíneo se le han atribuido dos principales funciones: una de ellas es el mantenimiento de la PCO, la cual es un factor importante para la retención del líquido en el CIV, a nivel de la membrana semipermeable de los lechos capilares. La interrelación de la PCO y la PH de dirección contraria que impulsa la salida del líquido del torrente circulatorio, contribuye a una distribución adecuada de líquidos entre los compartimientos intravascular y extravascular, regulando el flujo a través de la membrana semipermeable de los capilares. La otra función es el transporte de diferentes moléculas de importancia biológica para la homeostasis del individuo, tales como ácidos grasos libres, bilirrubina, hormonas, aa, metales, vitaminas y drogas, gracias a su afinidad por dichas moléculas. Entre las sustancias más importantes que se unen a la albúmina para ser transportadas están la bilirrubina y los ácidos grasos de cadena larga. La albúmina juega un papel muy importante en el metabolismo de las grasas ya que une los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo y los transporta en forma soluble en el plasma. La

albúmina y las globulinas están en una concentración semejante por peso en el torrente sanguíneo. Sin embargo, la albúmina contribuye con el 75-80% de la PCO ya que debido a su PM relativamente pequeño, aporta un número mayor de moléculas con respecto a las globulinas de PM mayor (117,000). El número de moléculas es importante para el mantenimiento de la PCO ya que ésta es una de las propiedades coligativas de la materia. Así, en el caso de hipoalbuminemia severa hay una disminución de la PCO lo cual trae como consecuencia edema (137).

2.4 SINTESIS.

La síntesis de albúmina, exclusivamente en el hígado, como en todas las proteínas se efectúa del extremo amino hacia el extremo carboxilo de la molécula.

La albúmina se sintetiza en forma de un precursor conocido como pre-proalbúmina caracterizado por un segmento de 24 aa en el extremo amino de la proteína. La secuencia de los primeros 18 residuos corresponden al segmento pre- conocido como péptido señal y 6 al fragmento pro-. El fragmento pre- sirve para asociarse con la membrana del retículo endoplásmico rugoso (RER) y poder entrar a él (24,119). Tan pronto como la proteína ha entrado en el retículo endoplásmico o aun antes de que termine de sintetizarse, el fragmento pre- es cortado específicamente por una enzima parecida a la catépsina B y la proteína queda como proalbúmina. En estudios donde se usó el ionóforo carboxílico monensina, que tiene su blanco en el aparato de Golgi (AG) proximal se demostró que la conversión de proalbúmina a

albúmina madura tiene lugar en el AG distal, incluyendo a las vesículas secretorias (111).

La proteína recientemente sintetizada sigue la ruta convencional a partir de los ribosomas unidos al retículo endoplásmico rugoso (RER). De aquí pasa al retículo endoplásmico liso (REL) y de aquí pasa al AG y a las vesículas de secreción. En experimentos de marcaje con un pulso radiactivo se ha encontrado que la cadena polipeptídica de la albúmina se ensambla en 2 min, pero la serie total de modificaciones intracelulares hasta que es secretada, toma aproximadamente 20 min (50). La molécula una vez madura atraviesa la barrera de permeabilidad de la membrana del hepatocito y se secreta a los sinusoides hepáticos.

La secuencia de los fragmentos Pre-Pro de la albúmina de rata y humana se muestran en la figura 4

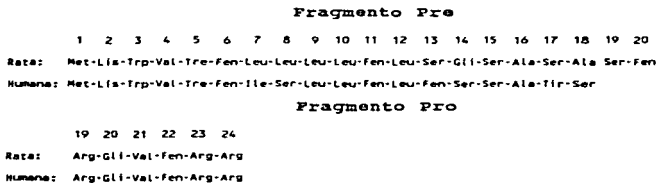


Fig.4 Fragmento prepro de la alb de rata (29,32,148) y humana (43)

Todos los fragmentos pre-pro comienzan con Met, como debía esperarse ya que el producto completo de la traducción debe empezar con un aminoácido codificado por el codón AUG.

El fragmento pro- en las albúminas de rata y humana es un hexapéptido idéntico que en su extremo carboxilo termina con la secuencia Arg-Arg.

La albúmina normalmente sale a la circulación ya procesada (sin el fragmento pre-pro). Se ha descrito una variante de albúmina circulante en una familia, en el hospital Christchurch de Nueva Zelanda. Esta variante de la albúmina humana tiene en su extremo amino un hexapéptido que difiere del fragmento pro-normal en un aa, el extremo carboxilo de este fragmento presenta Gln por Arg en la posición 24. Este cambio puede ser explicado por una mutación puntiforme. Este cambio también impide que la enzima encargada de madurar la proalbúmina a albúmina reconozca el enlace Gln-Arg y la albúmina salga a la circulación con este hexapéptido, o sea, como proalbúmina circulante (22,124).

De los 584 aa de la albúmina de rata, 426 están colocados en la misma posición en la albúmina humana, por lo cual hay un 72.9% de similitud en la secuencia de ambas moléculas (43,77).

La albúmina está presente en niveles relativamente bajos en el plasma fetal, pero su síntesis se incrementa después del nacimiento, hasta llegar a los niveles normales en el adulto. La proteína predominante en el suero del feto es la α -fetoproteína

(AFP) (que es una α -globulina) la cual se sintetiza en el hígado embrionario y en el saco vitelino (55). La caída en el suero de los niveles de AFP es el resultado de la disminución gradual de su síntesis hepática. Sin embargo, la alta concentración de la síntesis de AFP se reinicia en el hígado adulto durante la regeneración hepática, en el cáncer de hígado y en el teratoblastoma (135).

Los genes de AFP y de albúmina son similares en estructura y tamaño. Además, se piensa que ambos genes surgieron en la evolución como consecuencia de la duplicación de un gen ancestral (56,82).

La alta concentración de AFP y de albúmina en el plasma ayuda a controlar la PCO del fluido intravascular. Las dos proteínas son codificadas por un ARNm con un coeficiente de sedimentación de 18 unidades Svedberg (S) (82).

La síntesis de albúmina es influenciada por factores tanto experimentales como fisiológicos, tales como la hepatectomía (30,138,139,162), desnutrición (64,106), hormonas (53,114,130-131,162), estrés (37,133), ingestión de alcohol y otras hepatotoxinas (112,132), medio ambiente (129,150), enfermedades (67,121) y PCO.

La síntesis de albúmina ocurre desde el principio hasta el final del ciclo celular, pero la máxima síntesis de albúmina ocurre durante G₁ (89).

Los primeros estudios de la PO de soluciones de proteínas fueron hechas por Starling en 1899, seguido por Reid en 1904 y 1905. Starling separó las proteínas del suero sanguíneo por filtración a través de una membrana gelatinosa, y entonces midió la presión osmótica que se necesitó aplicar hidrostáticamente al suero no filtrado para lograr el equilibrio y que no hubiera flujo neto de agua cuando se separo del suero filtrado por una membrana del peritoneo de ternera montada sobre una gasa de plata cubierta con gelatina. Estas mediciones fueron de significado fundamental en fisiología ya que la presión osmótica medida resulto de un orden de magnitud (de 30 mmHg aproximadamente) que es la intermedia entre la presión sanguínea en las arterias y las venas, así que en las primeras el agua y las sales deberían fluir hacia afuera de la sangre y en las últimas hacia adentro. La función de las moléculas osmóticamente activas es retener agua en la sangre, en el lecho capilar a pesar de la PH que la está forzando a salir. El agua es retenida debido a la disminución en el potencial químico del agua que contiene a la proteína disuelta.

Las fuerzas de Starling determinan la distribución del fluido entre los espacios intersticiales (EI) y los espacios intravasculares (EIV). Bajo condiciones normales la presión hidrostática intracapilar y la presión osmótica intersticial, la cual tiene una tendencia a mover fluidos hacia afuera del compartimento intravascular (CIV), están balanceados por la presión del fluido intersticial y la presión osmótica de la sangre. Con la disminución de la albúmina sérica, estas fuerzas

se desequilibran. El efecto neto es la pérdida del fluido del espacio intravascular y el aumento excesivo en el líquido intersticial o edema (49).

La PO es un parámetro común del estado termodinámico del agua en un sistema. Para sistemas biológicos, la diferencia entre la PO y el flujo intra y extracelular es que se generan movimientos pasivos de agua a través de la membrana de la célula (97).

Para circunscribir el efecto de la PCO llegó a ser necesario estudiar este efecto en un hígado aislado y perfundido. En este sistema muchas de las otras variables que afectan la síntesis de albúmina, tales como nutrición, hormonas, temperatura, pudieron ser mantenidas constantes variando solamente la PCO.

Dich y colaboradores (40) estudiaron el efecto de diferentes fracciones de proteínas séricas para alterar la PCO en el líquido de perfusión. Cuando se varió la concentración de albúmina, pero se mantuvo constante la PCO, la síntesis de albúmina no se alteró, pero cuando se mantuvo constante la concentración de albúmina y se aumentó la PCO variando el contenido de gamaglobulinas, disminuyó la síntesis de albúmina.

Hay muchas evidencias (78) que indican que la PCO es un regulador de la expresión del gen de albúmina. La síntesis de albúmina fue inversamente proporcional a la PCO de la solución de perfusión del hígado aislado. El efecto de la PCO sobre la síntesis de albúmina no fue observado en un sistema acelular lo

que indica que la membrana celular es necesaria para observar el efecto de la PCO en la síntesis de albúmina (68).

Los efectos perjudiciales de soluciones hipertónicas sobre polirribosomas hepáticos y síntesis de proteínas fueron mostradas por el aumento de la PO de la sangre portal. Los polirribosomas del hígado responden a cambios en la PCO de la sangre inducida por administración de solución hipertónica. La administración de una solución hipertónica de NaCl causa disgregación de los polirribosomas e inhibición de las síntesis de proteína (29).

Huberman estudio la incorporación de uridina radiactiva al ac. ribonucleico (ARN) total del hígado de una rata sometida a plasmaféresis 4h antes. Se encontró que la incorporación de uridina fue 5 veces mayor que la del control. La disminución de la PCO promueve la síntesis de ARN como se observo en la inducción del ac. ribonucleico mensajero (ARNm) de la albúmina y en la mayor recuperación de ARN total en ratas nefróticas a diferencia de las ratas nefróticas mas actinomicina D cuyos valores fueron iguales a los de las ratas normales. También demostró, incubando rebanadas de hígado y de riñón, que el hígado es más sensible a cambios de la PCO (115).

3. Problemas Clínicos relacionados con la Presión Coloidsmótica.

Para estudiar la influencia de la PCO sobre la biosíntesis de la albúmina se pueden usar dos modelos: aumento o disminución

de la PCO. Al aumentar la PCO, la síntesis de albúmina disminuye y al disminuir la PCO, la síntesis de albúmina aumenta (112). La disminución de la PCO está asociada a varios estados patológicos por lo cual tiene mucha importancia a nivel clínico (9,27,65,93, 101,107,142-143,147). Hay disminución de PCO en cirrosis hepática, síndrome nefrótico, edema pulmonar, etc. El aumento de la PCO es mucho más raro y sólo se presenta en casos de deshidratación.

La albúmina es la proteína de mayor concentración en la sangre. Sin embargo, se han reportado casos en donde los niveles plasmáticos son casi cero (analbuninemia). La analbuninemia se reportó por primera vez en 1959 por Benhold y Kalle (17) y hasta 1980 se habían reportado 20 casos (4-8,12,14-22,28,35,41,47,50-52,55,58-59,69,81,83,105,141,155,158). En 1982 se reportaron 3 casos de una misma familia (134). Sorprendentemente, esta condición es casi asintomática excepto por edema transitorio e hiperlipemia persistente y en algunos casos esta asociada con cansancio de aparición rápida, anemia, diarrea ligera, pero en términos generales el paciente se encuentra bien. Todos los pacientes tienen la velocidad de sedimentación elevada. Se ha encontrado consanguinidad en 15 de los 23 casos, por lo que se supone que es una enfermedad recesiva autosómica. Todos los pacientes presentaban huellas de albúmina en suero, (por lo cual el término de hipoalbuninemia sería el más correcto) variando de 1-100 mg/100ml, lo cual significa que tienen el gen estructural para albúmina presente al igual que las ratas analbuninémicas (40-46,109,149). Los niveles de colesterol, fosfolípidos y las

concentraciones de gamaglobulinas, fibrinógeno y transferrina estaban aumentados. Estos cambios recíprocos en los niveles de proteínas séricas pueden depender de la regulación osmótica. Estos pacientes parecen haber suplido, aunque no totalmente, las funciones de la albúmina (principalmente la PCO) al aumentar la concentración del resto de las proteínas plasmáticas y disminuir su PH. Aún no se ha observado un efecto metabólico específico en estos pacientes. La PCO de estas personas están reducidas a la mitad de su valor normal y tienden a la hipotensión (36,113).

Cuando la formación del edema en condiciones hipoalbuminémicas involucra un desequilibrio en las fuerzas de Starling a nivel del tejido, la expansión del compartimiento extracelular depende ultimamente de la retención de agua y sodio por los riñones. Este mecanismo sirve para tratar de preservar el volumen del CIV. Sin embargo, la disminución de la PCO dentro de los capilares como una consecuencia de la disminución del contenido de albúmina plasmática resulta en la translocación constante de fluido del CIV al intersticio. Como una consecuencia el compartimiento no se expande y el estímulo para la retención de agua y sales continúa. Los factores renales responsables de esta retención incluyen una disminución en la velocidad de filtración glomerular, aumento en la producción de aldosterona y una disminución del factor natriurético o tercer factor (85).

3.1 GLOMERULONEFRITIS.

La permeabilidad de los capilares glomerulares está aumentada y en la orina aparecen proteínas en cantidades mayores

que los vestigios usuales (proteínuria). La mayor parte de estas proteínas es albúmina y el defecto se llama comúnmente albuminuria. La pérdida de proteínas por la orina puede exceder a la velocidad con que el hígado puede sintetizar a las proteínas plasmáticas.

La glomerulonefritis se caracteriza por hipoalbuminemia, albuminuria, edema generalizado, hiperlipemia, hipertrofia hepática con aumento de ARN y ac. desoxirribonucleico (ADN), y aumento en la síntesis de proteínas plasmáticas. La hiperlipemia presente en el suero es debido a una movilización interna de lípidos, aunque también se le ha atribuido un aumento en la síntesis de las lipoproteínas. La PCO es baja por las grandes cantidades de albúmina que se pierden a través de la orina (148).

3.2 CIRROSIS HEPATICA

Definición y generalidades.

La cirrosis se define como una enfermedad crónica degenerativa caracterizada por fibrosis difusa asociada con la formación de nódulos de regeneración. Su diagnóstico se basa en 3 criterios fundamentales (86,126,144):

1. Existencia de daño inflamatorio de las células hepáticas (mostrando desde cambios degenerativos hasta necrosis).
2. Fibrosis hepática, que puede ser más intensa de un lobulillo a otro, resultado del colapso parcial del parénquima y de la síntesis de colágeno y que puede variar desde bandas finas hasta cicatrices grandes y masivas.

3. Regeneración nodular, donde las células hepáticas en reproducción son encapsuladas por tejido fibroso, produciendo nódulos de tamaños variables.

Clasificación. La cirrosis puede clasificarse tomando en cuenta la etiología o bien los hallazgos histológicos y morfológicos.

Morfología. La cirrosis se clasifica en:

a) Micronodular, cuando existen nodulos de 3 mm o menos en su diámetro y

b)Macronodular, cuando los nodulos son mayores a los 3 mm de diámetro.

Etiología. El diagnostico etiológico de la cirrosis requiere del analisis de la combinación de datos epidemiologicos, clinicos, bioquimicos, inmunologicos e histologicos. Las causas asociadas a la cirrosis se describen a continuación (139):

1.Virus de la hepatitis (B,C y D).

2.Alcoholismo.

3.Enfermedades metabólicas

- a) Hemocromatosis
- b) Enfermedad de Wilson
- c) Deficiencia de α 1-antitripsina
- d) Enfermedad glicogénica tipo III y IV

- e) Fibrosis quística
- f) Galactosemia
- g) Intolerancia a la fructosa
- h) Aminoacidurias
- i) Dislipoproteinemia

4. Enfermedad biliar.

- a) Cirrosis biliar primaria
- b) Cirrosis biliar secundaria
- c) Colangitis esclerosante

5. Obstrucción veno-oclusiva

- a) Budd - Chiari
- b) Enfermedad veno-oclusiva

6. Drogas

7. Corto-circuito intestinal por obesidad

8. Otras

- a) Sarcoidosis
- b) Hemorragia telangiectásica hereditaria.

MODELOS EXPERIMENTALES DE CIRROSIS

Existen diversos modelos que han sido propuestos para inducir cirrosis experimental de los cuales mencionaremos algunos.

Cirrosis inducida por agentes tóxicos.

Diversos agentes tóxicos producen necrosis hepatocelular e inducen una cirrosis si estos son administrados en dosis repetidas y prolongadas (38). La respuesta al agente tóxico es variable en cada animal, por lo que se debe ajustar la dosis individualmente. Los mecanismos de hepatotoxicidad y los factores predisponentes aún no están claros. La hepatotoxicidad puede estar relacionada a la droga misma o bien a los metabolitos derivados de su transformación. La transformación de estas drogas liposolubles a metabolitos reactivos se lleva a cabo en el citocromo P-450 (88).

Dimetil-nitrosamina

La dimetil-nitrosamina es un agente alquilante carcinogenico utilizado para inducir cirrosis experimental. Se ha observado que bajas dosis de dimetil-nitrosamina ($1\frac{1}{2}$ = $10\mu\text{L}/\text{kg}$, 3 días por semana) inducen una rápida formación de cirrosis micronodular (72-74). Kawasaki y cols. (85) reportaron que la administración a dosis de 0.2-0.3 ml/24hrs dos veces consecutivas por semana provoca una cirrosis en 6-8 semanas. Este modelo se caracteriza por alteraciones bioquímicas como la elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, gama-glutamilttransferasa y alanina-amino transferasa y la disminución de las proteínas totales, la albúmina y las globulinas (71,80).

Tetracloruro de carbono

La inducción de cirrosis hepática en ratos por medio de la inyección intraperitoneal de tetracloruro de carbono CCl_4 en

aceite mineral, a razón de tres por semana hasta completar diez produjo una fibrosis difusa con formación de seudolóbulos (67).

El aumento en el contenido de colágena hepática de las ratas tratadas crónicamente con CCl_4 se debe principalmente a la estimulación de la biosíntesis de esta molécula (66).

La colágena se sintetiza en el estroma. La capacidad del hígado para sintetizar colágena esta en relación directa con la magnitud del daño producido por el agente causante.

Cirrosis por consumo de alcohol.

Los bebedores constantes de alcohol toleran grandes cantidades de bebidas alcohólicas, principalmente por una adaptación del sistema nervioso central. Los alcohólicos desarrollan, además, un aumento en la velocidad de eliminación del alcohol, es decir una tolerancia metabólica (76,92).

Uno de los mecanismos que podría contribuir a la aceleración del metabolismo de alcohol, dependiente de la deshidrogenasa alcohólica (DHA), se debe a una mayor actividad de la ATPasa (adenosina trifosfatasa), al aumento en la liberación de norepinefrina (85,116) y a la inducción de un estado hipermetabólico. Un estudio diferente comprobó que los animales experimentales con una dieta adecuada presentan un aumento en la velocidad de eliminación de etanol debido a un incremento en las actividades de la DHA y de la DHAL (deshidrogenasa del acetaldehído).

Algunos estudios indican que el consumo crónico de etanol disminuye la Km de la DHA mitocondrial en animales de experimentación.

El primer indicio observado de la interacción del etanol con la fracción microsomal del hepatocito fue la proliferación del REL en ratas a las que se les administró etanol (90-91,102). Después del consumo crónico de etanol la actividad del sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) aumenta significativamente, hecho que se asocia con un aumento de fosfolípidos, citocromo P-450 reductasa y citocromo P-450. Lasker y cols. encontraron un aumento del citocromo P-450 IIEI en los microsomas de alcohólicos que seguían bebiendo, confirmando Perrot y cols. (117) quienes hallaron un aumento al doble de los valores del citocromo P-450 IIEI hepático que volvían a la normalidad después de cinco días de abstinencia. La duración de una mayor actividad enzimática de este sistema después de discontinuar la administración del agente inductor varía de una especie a otra. En las ratas la actividad del MEOS regresa a su valor normal una semana después (102), mientras que en perros y en el hombre esta inducción persiste dos o más semanas.

La cirrosis alcohólica conocida como cirrosis de Laennec, es el tipo más frecuente de cirrosis en Norteamérica, en muchas partes de Europa Occidental y América del Sur (120). Se caracteriza por una cicatrización difusa fina, pérdida bastante uniforme de hepatocitos y nódulos pequeños de regeneración. La cirrosis alcohólica es solo una de las muchas consecuencias de

la ingestión crónica de alcohol y suele acompañar a otras formas de hepatopatía alcohólica.

3.3 SINDROME NEFROTICO.

Se caracteriza por albuminuria, hipoalbuminemia, ascitis, edema generalizado, hiperlipemia e hipertrofia hepática con aumento de ARN y ADN (79,98-99). En la nefrosis el hepatocito es capaz de incrementar la síntesis de albúmina aun cuando el nivel de esta en suero permanece marcadamente deprimido (128).

El síndrome nefrótico se puede producir experimentalmente en ratas por la administración del suero nefrotóxico (98-99).

El síndrome nefrótico fue inducido en ratas con una única inyección intravenosa del aminonucleosido de puromicina. Este se caracteriza por marcada proteinuria, hiperlipemia, ascitis, edema generalizado, retención de sodio, disminución de la concentración de albúmina en suero y aumento de la síntesis de albúmina en el hígado. La elevación relativa de la síntesis de albúmina fue acompañada por un pequeño incremento de la misma magnitud en el ARNm de la albúmina, lo que nos indica que la nefrosis alteró la síntesis de albúmina y de otras proteínas. La disminución de la PCO del suero estimula la síntesis de proteínas en un esfuerzo por aumentarla (115).

4. Medición de la Presión Coloidosmótica

Existen varias maneras de medir la PCO en una muestra biológica:

1) Por medio de un coloidosmómetro. Es la manera más precisa y rápida de conocer la PCO.

2) Aplicando una fórmula que relacione la concentración de proteínas totales y albumina con la PCO. Es la forma aproximada e indirecta y solo requiere de un método para la determinación de proteínas; por lo tanto, la PCO calculada depende de la concentración de proteínas obtenida.

4.1. Teoría

Esta forma de determinar las proteínas es por medio de la ecuación de Landis y Pappenheimer que han reportado un valor para la PCO del plasma humano de 24-26mmHg que equivale a una concentración de proteínas totales del 7% (87).

Ellos encontraron las siguientes ecuaciones empíricas que se ajustan a los datos experimentales:

Ecuaciones:

$$\text{PCO plasma} = 2.1c + 0.16c^2 + 0.009c^3 \dots\dots(2)$$

$$\text{PCO alb.} = 2.8c + 0.18c^2 + 0.009c^3 \dots\dots(3)$$

$$\text{PCO glob.} = 1.6c + 0.15c^2 + 0.009c^3 \dots\dots(4)$$

donde c = a la concentración de proteína.

La PCO está expresada en mmHg y la concentración de proteínas en g/100ml. En la fig. 5 se observan las curvas que se ajustan a las ecuaciones 2,3 y 4.

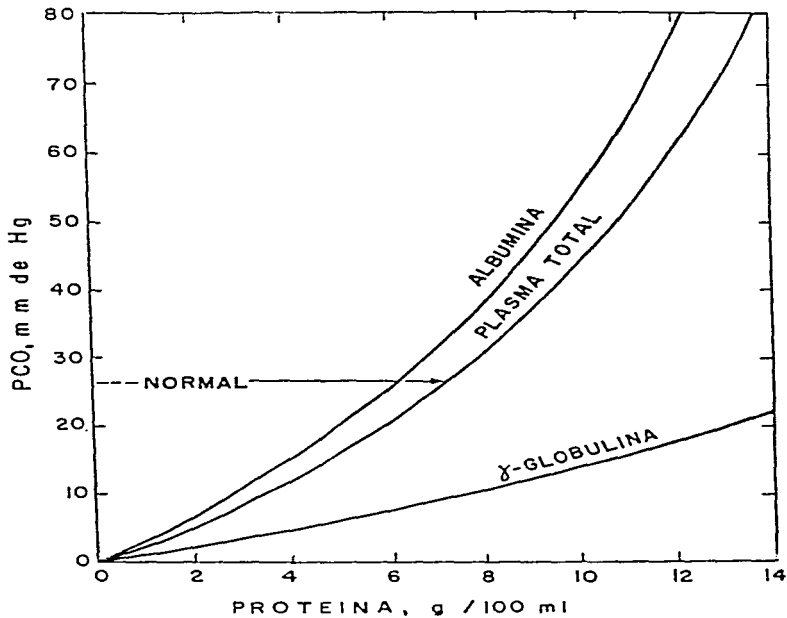


Fig. 5 Curvas de PCO-concentración para plasma total, albúmina y gamaglobulinas. Las mediciones están hechas a pH 7.4, 37°C y NaCl 0.15 M. De acuerdo con Landis y Pappenheimer (87).

Por otra parte en 1973, Worning y Stevens (159) reportaron una fórmula para calcular la PCO a partir de la concentración de la proteína total en el suero de la rata. Ellos llegaron a la expresión final de la fórmula de la siguiente manera: Primero calcularon para cada muestra la función $\sqrt{\pi}/c$, en donde π es la PCO de la muestra en cm de agua y c es la concentración de proteínas totales en g/100ml. El valor de esta función encontrada se graficó contra la concentración de proteínas correspondientes en un intervalo de 0 a 14 g/100ml y se obtuvo una línea recta.

Por regresión lineal se obtuvo la siguiente ecuación:

$$\sqrt{\pi}/c = ac + b \dots\dots\dots(5)$$

El coeficiente de correlación (r) encontrado puede ser 0.98, el coeficiente de regresión (a) es de 0.0957 y (b) = 1.571. Despejando la ecuación (5) obtenemos la siguiente expresión

$$\pi = \alpha c + \beta c^2 + \delta c^3$$

en donde: $\alpha = b^2$, $\beta = 2ab$, $\delta = a^2$

substituyendo los valores de a y b dados en la expresión

anterior tenemos:

$$\pi = 2.47 c + 0.061 c^2 + 0.009 c^3 \dots\dots(6)$$

Worning y Stevens encontraron para las ratas normales un valor promedio para la concentración de proteínas totales en suero (determinado por Kjeldahl) de 704 ± 0.16 g/10ml que equivalen a una PCO de 34.6 ± 1.0 cm de H₂O (25.4 ± 0.73 mmHg). 1 mmHg = 13.6 mm H₂O (159).

La ec. (6) que relaciona la PO de la concentración de PT, en suero de rata concuerda con la ec. (2) de Landis y Pappenheimer derivada de las mediciones del plasma humano.

En 1961 Hansen (61) diseñó un osmómetro electrónico que permitiera medidas de PCO en muestras pequeñas.

En 1972 Prather et al. (122) diseñaron un osmómetro con una mayor reproducibilidad en la medición de la PCO, la cual va a depender del tipo de membrana. Este diseño utilizó una membrana semipermeable de Amicon PM-30 (este tipo de membrana es muy delgada) y una muestra de 100 μ L para su medición.

En 1973 Curt A. Wiederhieln et al. (157) desarrollaron un osmómetro que permitiera la lectura confiable de la PCO en pequeñas muestras de fluidos. Con la combinación de un catéter estándar y una fibra hueca de un riñón artificial se desarrolló un osmómetro que midiera la PCO de la sangre circulante.

En 1985 J.A. Riegel (125) desarrolló dos formas de medir la PCO de los fluidos en volúmenes pequeños. Ambos se diferencian porque miden muestras de volumen diferente ya que la membrana de

uno mide 1.5 mm de diámetro y la del otro mide 6 mm de diámetro por lo que el primero mide una muestra de 0.5 μL o más y el segundo mide una muestra de 5 μL o más.

En 1988 M. Chiba y K. Komatsu (31) desarrollaron un osmómetro que nos muestra que no solo la membrana semipermeable PM-30 es óptima para la reproducibilidad de la PCO y para la reducción del tiempo de respuesta, sino que además muestra estabilidad y una larga vida operacional.

4.2. Coloidosmómetro

El uso del coloidosmómetro además de su exactitud tiene la ventaja de que la determinación es muy rápida ya que en un tiempo de 5 minutos (min) se alcanza el equilibrio. Otra ventaja es que se puede medir la PCO de otras soluciones de moléculas de origen no proteínico por ejemplo dextrán o mezclas de dextrán-proteínas.

II

JUSTIFICACION

El conocer los valores normales de PCO en el suero es de importancia clínica ya que puede ser de gran ayuda tanto para hacer un diagnóstico y seleccionar un tratamiento.

La disminución de la PCO está asociada con estados patológicos. El aumento de la PCO es mucho mas raro y solo se presenta en la deshidratación (9,27,65,93,100,106,142-143,147).

La PCO es un parametro útil y poco usado que tiene aplicación en la prevención del edema pulmonar y en la restitución de los fluidos biológicos. Puede ser un indicador de la formación de edema pulmonar para pacientes de alto riesgo en los siguientes estados patológicos: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, shock hemorrágico, preeclampsia y otros.

Otro de los puntos importantes es el seguimiento de la PCO en cirugías mayores, ya que esto ayudaría a mantener un balance de líquidos.

Hay enfermos que deben incrementar el volumen intravascular para mantener la estabilidad hemodinámica y proporcionar una perfusión tisular adecuada, por lo que es importante la elección de la solución para la recuperación de los fluidos según sea el tipo de enfermedad. Las soluciones pueden ser de tipo

crystaloides, albúmina y los coloides no proteínicos. Los de elección para muchas enfermedades serían los crystaloides ya que son igualmente efectivos y menos costosos que la albúmina y los coloides no proteínicos (161).

La PCO también puede ser medida en el líquido del edema pulmonar y ascitis, para llevar a cabo el seguimiento de este tipo de complicaciones.

Es un parámetro valioso por su rapidez, eficiencia y bajo costo. Debido a su importancia es justificable el interés del estudio de este parámetro en el suero.

III

OBJETIVOS

Los objetivos generales de esta tesis son:

1.- Establecer los valores normales de la PCO en una población adulta mexicana, tomando sueros de pacientes encontrados que tenían los siguientes parámetros normales: Proteína Total (PT), Albúmina (Alb), Globulina (Glob), y la relación A/G (R A/G) y que no tenían padecimientos hepáticos ni renales.

2.- Establecer los valores de la PCO en una población adulta mexicana de pacientes con cirrosis hepática.

Objetivo particular

Comparar los valores de la PCO obtenida de los sueros de los pacientes cirróticos con los valores de la PCO obtenida en los sueros normales.

IV

METODO EXPERIMENTAL Y ESTADISTICO

1.- MATERIAL:

1.1 EQUIPO

Se utilizó un COLOIDOMETRO marca Wescor, modelo 4100 el cual mide la presión oncótica de solutos de la sangre de alto peso molecular que no son difusibles a través de una membrana semipermeable. Su operación está basada en el movimiento de moléculas de agua y de las partículas de solutos difusibles a través de una membrana semipermeable (Amicon PM-30) que separa la solución de la muestra problema de la solución de referencia (solución salina fisiológica). A este fenómeno se le conoce como trasudación. El fluido se mueve de la cámara de referencia hacia la cámara de muestra, hasta la obtención de un equilibrio en la presión hidrostática. Esta es medida por un transductor de presión y un circuito electrónico asociado. Los resultados se presentan digitalmente en mmHg.

1.2 MATERIAL BIOLÓGICO.

El espécimen puede ser sangre total, plasma, o suero. Se estudiaron dos grupos de sueros:

1) Se utilizaron 160 sueros de pacientes que presentaban sus parámetros normales de proteína total, albúmina, globulina y relación A/G., cuyos valores utilizados en el Instituto son: PT. 6.2-8.4 g/dL, Alb. 3.4-4.7 g/dL, Glob. 2.6-4.0 g/dL, R A/G 0.95-1.59 g/dL, según el Depto. de Química Clínica y Central de Toma de Muestras del Instituto.

2) Se utilizaron 153 sueros de pacientes cirróticos, cuyos valores de los parámetros anteriormente mencionados no se encontraron, en promedio, dentro de los valores límites normales.

2. MODELO BIOLÓGICO.

2.1 Se analizaron 313 sueros, de los cuales 160 fueron normales y 153 fueron de pacientes cirróticos.

Del 1º grupo se rechazaron los sueros que se salieron de los límites normales en uno o más parámetros o que correspondían, por el diagnóstico clínico, a pacientes con alteraciones hepáticas o renales.

En el 2º grupo solo se incluyeron a pacientes que presentaban alteraciones hepáticas de tipo cirrótico.

1.2 MATERIAL BIOLÓGICO.

El espécimen puede ser sangre total, plasma, o suero. Se estudiaron dos grupos de sueros:

1) Se utilizaron 160 sueros de pacientes que presentaban sus parámetros normales de proteína total, albúmina, globulina y relación A/G., cuyos valores utilizados en el Instituto son: PT. 6.2-8.4 g/dL, Alb. 3.4-4.7 g/dL, Glob. 2.6-4.0 g/dL, R A/G 0.95-1.59 g/dL, según el Depto. de Química Clínica y Central de Toma de Muestras del Instituto.

2) Se utilizaron 153 sueros de pacientes cirróticos, cuyos valores de los parámetros anteriormente mencionados no se encontraron, en promedio, dentro de los valores límites normales.

2. MODELO BIOLÓGICO.

2.1 Se analizaron 313 sueros, de los cuales 160 fueron normales y 153 fueron de pacientes cirróticos.

Del 1^{er} grupo se rechazaron los sueros que se salieron de los límites normales en uno o mas parámetros o que correspondían, por el diagnóstico clínico, a pacientes con alteraciones hepáticas o renales.

En el 2^o grupo solo se incluyeron a pacientes que presentaban alteraciones hepáticas de tipo cirrótico.

Los sueros se mantuvieron en refrigeración de 4° C, ya que se observó que los conservados en congelación daban variaciones inesperadas en las lecturas.

2.2 VARIABLES BIOQUIMICAS.

La determinación de las proteínas totales y de la albúmina fueron hechas por el departamento de Química Clínica del Instituto en un autoanalizador Dacos (Coulter Electronics Inc, Hialeah, E.U.A.).

Para la determinación de las proteínas totales se empleó el método del Biuret (57) modificado (33), utilizando como patrón albúmina sérica bovina (5-50mg/0.2ml). Esta reacción forma un complejo proteína-cobre en solución alcalina, y en una segunda fase el complejo se reduce con un reactivo fosfomolibdico-fosfotungstico (reactivo de fenol Folin - Ciocalteu) para producir un intenso color azul.

La determinación de la albúmina sérica se realizó por medio de un equipo comercial (Sigma), que utiliza el verde de bromocresol (42) y su procedimiento es una modificación del método de Doumas (33), en el cual a un pH controlado se forma el complejo verde de bromocresol/albumina. La intensidad del color verde-azulado, es directamente proporcional a la concentración de albúmina en la muestra. La absorbencia máxima a 628 nm es leída por medio de un espectrofotómetro.

Las globulinas se calcularon por diferencia entre la PT y la Alb., y la R A/G dividiendo los valores de albúmina entre los de globulina.

Determinación de la PCO. En cada caso se hicieron tres lecturas no consecutivas a temperatura ambiente, al día siguiente de haber sido tomada la muestra. Del suero problema se colocaron 300 μ L en la cámara superior del coloidosmómetro. El fluido se mueve hacia la cámara de muestra hasta la obtención de un equilibrio en la presión hidrostática. Los resultados se presentan digitalmente en mmHg en un tiempo de 5 min aproximadamente.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvo el promedio de las tres lecturas de la PCO de cada muestra y el promedio total de todas las muestras seleccionadas (160 individuos). Se utilizó un método paramétrico que abarcara el 95.5% de la distribución ($X \pm 1.96 DE$), para obtener los límites de la PCO normal. Se aplicó la prueba t de Student para comparar los datos obtenidos por separado en los hombres y las mujeres de la muestra. También se realizó el mismo tipo de análisis con los datos obtenidos de los pacientes cirróticos.

RESULTADOS

Se analizaron 160 muestras individuales normales por triplicado, de las cuales 99 correspondieron a mujeres y 61 a hombres. También se analizaron 153 sueros de pacientes cirróticos de los cuales 78 fueron hombres y 75 mujeres. En la tabla 2 se exponen los valores promedio de la PCO para los dos tipos de poblaciones, tanto para la seleccionada como normal así como para la población cirrótica, ambas calculadas con $1.96 \pm DE$.

Tabla 2. PCO del suero.*

No. de individuos	PCO, mmHg
Parámetros normales 160	$26.21 \pm 7.35^{**}$
Cirróticos 153	$19.59 \pm 7.29^{**}$

* Sueros de pacientes con parámetros de proteínas séricas normales y sin padecimiento renal ni hepático. Sueros de pacientes cirróticos.

** $(\bar{X} \pm 1.96 DE)$.

La \bar{X} encontrada fue de 26.21 ± 7.35 mmHg. Los límites normales de la población estudiada fueron 18.86 y 33.05 mmHg con una $(\bar{X} \pm 1.96 DE)$. Los valores extremos encontrados fueron 17.20 y 33.56 mmHg.

El coeficiente de variación entre las tres lecturas de cada muestra va desde 0 - 1%. Sólo dos muestras se encuentran arriba de 1% (1.18 y 1.56%).

Cuando se analizaron los datos de los dos grupos por separado con respecto al sexo, no se encontró diferencia significativa al aplicar el cálculo de t (tabla 3).

Tabla 3. PCO del suero según el sexo.

No. de individuos	Sexo	PCO, mmHg
Parámetros normales	99 Fem.	26.45 ± 5.93
	61 Masc.	26.20 ± 6.37
Cirróticos	75 Fem.	19.68 ± 6.84
	78 Masc.	19.51 ± 7.87

En la Fig.7 se presenta la distribución encontrada en la muestra de 169 individuos, en intervalos de PCO de 2 mmHg, en donde se comprueba que el 95.5% de la población estudiada cae dentro de los límites de 18.86 y 33.05 mmHg. Solo 2 muestras quedaron por debajo y ninguna por arriba de los límites.

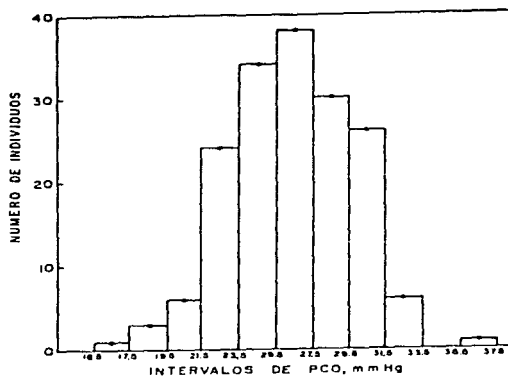


Fig.7. Distribución encontrada en 160 individuos normales con intervalos de PCO de 2 mmHg.

La \bar{X} encontrada en los sueros cirróticos fue de 19.59 ± 3.72 . Los límites de los sueros cirróticos ($\bar{X} \pm 1.96DE$) de la población estudiada fueron de 12.30 y 26.88 mmHg y los valores extremos encontrados fueron de 6.45 y 29.2 mmHg.

En cuanto al sexo de los individuos cirróticos tampoco se encontró diferencia significativa alguna en la PCO.

En la Fig. 8 se muestra la distribución encontrada en la muestra de 153 individuos cirróticos en intervalos de PCO de 2 mmHg, en donde se presenta una disminución significativa en comparación con los valores normales.

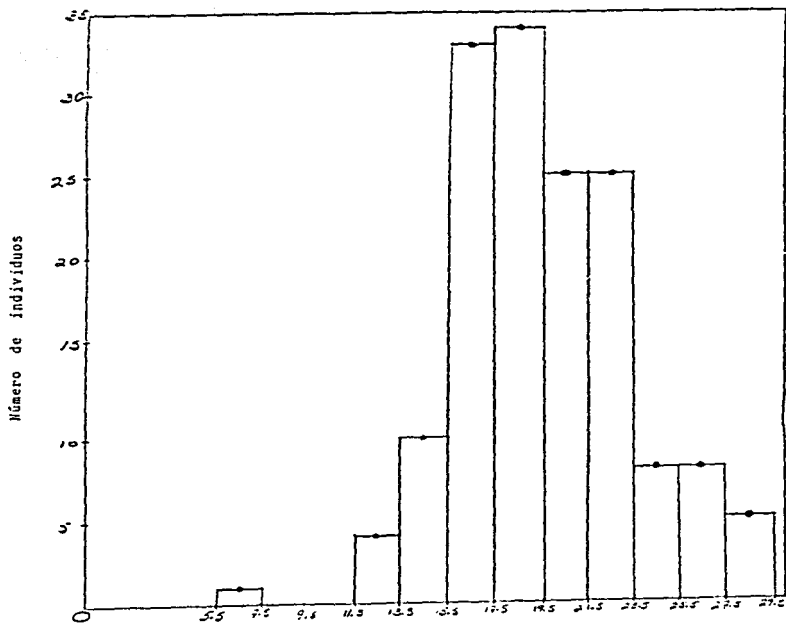


Fig.8. Distribución encontrada en 153 sueros de pacientes cirróticos con intervalo de PCO de 2 mmHg

NOTA. En los pacientes cirróticos se presentaron dos casos particulares. El primero abarca a veintiún pacientes que tenían sus cuatro parámetros normales lo que nos indica que son pacientes netamente compensados. Esto se pudo constatar con el expediente clínico.

El segundo de los casos abarca a seis pacientes cirróticos que presentaban sus proteínas totales más alta de lo normal debido a que estaban siendo transfundidos. Esto también fue constatado con los expedientes clínicos.

Ninguna de las muestras de suero de estos pacientes cirróticos fue incluida en la estadística.

APLICACIONES CLINICAS

La PCO es importante en la clinica (11,13,25,123) debido a que es una medida predictiva empleada en pacientes con enfermedades pulmonares, cirróticas, nefróticas, cardiacas y en pacientes con retencion de agua (39). También ha sido empleada en procedimientos quirurgicos ya que una disminucion significativa en la PCO debe ser corregida para la restauracion del volumen intravascular (65). El valor de la PCO tambien se utiliza en la prediccion de los cambios en los liquidos durante el embarazo (94,110), para calcular el grado de expansion del volumen plasmatico (3), estudiar la funcion renal (38,103) y la filtracion capilar (9,48,63,152).

En enfermos en estado critico hay numerosas condiciones que alteran la PCO, la cual es importante para el intercambio de liquido a nivel de los capilares de todo el organismo. A estas alteraciones se suma la posible acumulacion de agua en el intersticio y un mal funcionamiento de los organos.

En enfermos con sepsis se ha observado que la mortalidad está relacionada con la disminucion de la PCO. En éstos existe una salida de proteinas sericas por el peritoneo inflamado y una reduccion de la sintesis de albúmina, lo que causa disminucion aguda de la PCO intravascular (27).

En enfermos con hipoalbuminemia aguda, el empleo de concentrados de albúmina o plasma para aumentar la PCO intracapilar, evita la formación del edema intersticial, lo cual es importante a nivel pulmonar, ya que el acúmulo de líquidos en el intersticio de este órgano provoca un bloqueo alveolo-capilar, con el consecuente deterioro en el intercambio gaseoso y en la ventilación (10,96).

La desnutrición grave puede resultar en una hipoproteinemias y esta a su vez provoca la mala absorción a consecuencia de la alteración del gradiente oncótico. Su corrección requiere de la infusión rápida de gran cantidad de albúmina humana para que el plasma sea restaurado a su equilibrio normal (108).

Se ha visto que la PCO es importante en las quemaduras ya que sus valores en el plasma tienden a disminuir (95).

La pérdida de proteínas plasmáticas o el aumento del fluido intravascular va a causar una disminución en la PCO, la cual es frecuentemente vista en la preeclampsia y al menos el 50% de estos pacientes pueden desarrollar edema pulmonar. Este no se desarrolló en pacientes que recibieron terapia con sulfato de magnesio ($Mg SO_4$) en los cuales se observó valores normales de PCO (169).

La paracentesis asociada con la administración de albúmina ha mostrado que es muy eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con cirrosis y ascitis. Sin embargo, tomando en cuenta

el alto costo de la albúmina se hizo un estudio en pacientes con cirrosis y ascitis y se les administró D.70 (Dextrán 70). Se demostró que se logró una paracentesis sin expansión de volumen logrando cambios hemodinámicos y humorales compatibles con la disminución del volumen intravascular.

La administración de 100 ml de D.70 por cada 100 ml de ascitis extraído previene estos cambios hipovolemicos.

El uso de D.70 presenta una reducción de 30 veces en los costos en comparación con la albúmina.

Dextrán 70 es un polisacárido constituido de moléculas de glucosa con fracciones diferentes de PM que se ubican en los intervalos de 15,000 y 160,000 daltons. Alrededor del 45-60% del D.70 administrado es eliminado en la orina en las primeras 48 hrs y el resto es metabolizado por dextranasas en el hígado, bazo, riñón y pulmones o eliminado a través del tubo gastrointestinal (151).

Las medidas seriadas de PCO pueden ser útiles en la sustitución coloidal durante una cirugía (61).

Se ha observado que la medición de la PCO en pacientes con cirrosis, durante cateterismo, es un buen predictor de riesgo y desarrollo de ascitis (62).

La importancia que tiene la medición de la PCD es para conocer y comprender situaciones clínicas y para instaurar terapéuticas en diversos pacientes (127).

A continuación se mencionan 12 indicaciones clínicas para el uso de albúmina, coloides, cristaloides y coloides no proteínicos:

Shock hemorrágico. Los cristaloides son considerados como los fluidos de recuperación inicial; en conjunto los coloides y los cristaloides son apropiados para la recuperación cuando los productos de la sangre no se encuentran disponibles inmediatamente. Los coloides no proteínicos son favorecidos sobre la albúmina, excepto en los casos en donde la restricción del Na (sodio) es requerido. El uso de albumina es recomendada al 25%, diluida al 5% con solución de dextran.

Shock no hemorrágico. Se recomiendan los cristaloides; los coloides no proteínicos y la albumina están contraindicados.

Resección hepática. Son recomendados los cristaloides ya que son efectivos para el mantenimiento del volumen de la circulación cuando la resección es menor del 40%. La albúmina y los coloides no proteínicos pueden ser utilizados dependiendo del estado hemodinámico y de la función residual del hígado.

Lesión térmica. Los cristaloides son de uso inicial durante las primeras 24 hrs. Los coloides pueden ser administrados junto

con los cristaloides.

Isquemia cerebral. Las soluciones coloidales no son recomendables excepto cuando un paciente presenta el hematocrito más abajo del 40% en la admisión.

Intervención Nutricional. La albúmina no es recomendable como fuente de proteínas. Sin embargo, a los pacientes con diarrea asociada a la intolerancia de alimentación enteral si se les puede administrar si reúne las siguientes condiciones:

1. Cuando la diarrea es mayor de 2 L/día.
2. Si la albúmina del suero es menor de 20 g/L (2g/dL).
3. Si la diarrea continúa a pesar de haber realizado tres tipos de administraciones de péptidos de cadena corta y de fórmulas elementales y se hayan eliminado otras causas de diarrea.

Cirugía cardíaca. Los cristaloides son las soluciones de elección para las bombas cardiopulmonares, los coloides no proteínicos adicionados a cristaloides pueden ser preferibles en los casos donde se debe evitar la acumulación de fluido pulmonar intersticial. En el caso de expansión de volumen postoperatorio, los cristaloides deben ser considerados como los de primera línea seguidos por los coloides no proteínicos y finalmente la albúmina. Los coloides no proteínicos pueden ser beneficios si se requiere una reducción del edema sistémico.

Hiperbilirrubinemia del recién nacido. La albumina no debe ser administrada simultáneamente junto con fototerapia y no debe ser usada antes de una transfusión; únicamente puede ser utilizada como un adyuvante de transfusiones sanguíneas.

Cirrosis y paracentesis. La albumina administrada sola o con modificación de dieta y diuréticos debe ser evitada en el tratamiento de cirrosis con ascitis. Los cristaloides deben ser considerados la solución de elección para prevenir complicaciones de paracentesis de gran volumen. Los coloides no proteínicos y la albumina deben ser considerados como agentes de segunda línea para la prevención de complicaciones seguidas de remoción de 4 ó más L de fluido ascítico.

Síndrome nefrótico. El uso de albumina durante un corto tiempo en unión con terapia diurética es apropiada para pacientes con edema pulmonar o edema periférico agudo.

Transplante de órganos. La albumina y los coloides no proteínicos han demostrado no ser efectivos antes o después del transplante renal. La albumina puede ser útil en pacientes de transplante de hígado.

Plasmaferesis. La albumina es apropiada en unión con intercambio de plasma de gran volumen (20 mL/kg de peso corporal) en una sesión o más en una semana.

La combinación de soluciones de albúmina/cristaloide deben ser consideradas como alternativas de costo efectivo para intercambio de pequeños volúmenes (154).

VII

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Un parámetro muy útil pero poco usado en la clínica es el estudio de la PCO.

La ecuación de Starling, enunciada hace casi un siglo, tiene la siguiente expresión formal original (145):

$$J_v = KFC[(P_c - P_t) - (\pi_p - \pi_t)]$$

donde

J_v se refieren al movimiento neto de volúmenes a través de los capilares.

KFC = coeficiente de filtración capilar.

P_c = presión hidrostática capilar.

P_t = presión hidrostática del fluido intersticial.

π_p = PCO del plasma.

π_t = PCO tisular.

Se ha confirmado que la diferencia entre la presión hidrostática capilar y la presión tisular es balanceada exactamente por la diferencia entre las presiones coloidosmóticas del plasma y de los tejidos, si el órgano se encuentra en un estado isogravimétrico. Pero la ecuación de Starling es una sobresimplificación cuando se trata de un sistema y una sobresimplificación mucho mayor cuando se trata de todo un

organismo, ya que una premisa básica de esta ecuación es que los capilares son totalmente impermeables a las proteínas plasmáticas.

Como se sabe que los capilares sí son permeables a las proteínas del plasma y que existe una circulación extravascular de proteínas, se ha incorporado un coeficiente de reflexión σ a la ecuación básica de Starling, que se enuncia en la actualidad así:

$$J_v = KFC[(P_c - P_t) - \sigma_p(\pi_p - \pi_t)]$$

El coeficiente de reflexión σ es igual a 1 para un soluto que no puede cruzar una membrana e igual a cero para una molecula que la cruza tan facilmente como el agua. El coeficiente de reflexión para las proteínas plasmáticas se acerca a cero en la microcirculación hepática, es intermedia para los capilares intestinales y es mayor, acercandose a 1, en los capilares pulmonares y musculares (156).

La PCO del suero es el unico parametro de la ecuacion de Starling que puede ser medido fácil y directamente en la clinica. Las fluctuaciones de la PCO explican las extravasaciones de fluidos en la cirrosis hepática, la desnutricion avanzada y el síndrome nefrótico. En el edema pulmonar no cardiogénico, la disminucion de la PCO es considerada como un mecanismo de la trasudacion de fluidos (146).

Landis y Pappenheimer (87) elaboraron una fórmula empírica que permite calcular la PCO del plasma normal (ver fórmula 1). Como las PCO de albúmina y globulinas son muy diferentes:

$$x_{alb} = 2.8c + 0.18c^2 + 0.012c^3 \quad (7)$$

$$x_{glob} = 1.6c + 0.15c^2 + 0.06c^3 \quad (8)$$

es obvio que en condiciones patológicas en las que las concentraciones relativas de albúmina y globulinas, así como el equilibrio de Donnan, pueden ser muy diferentes a las encontradas en condiciones normales, la fórmula de Landis y Pappenheimer no es aplicable.

El desarrollo de instrumentos electrónicos que permiten la medición rápida y confiable de la PCO, asociado al desarrollo de membranas de poro controlado que permiten solo el paso de partículas de peso molecular menor de 30,000, ha sido una contribución importante a la terapia de fluidos y electrolitos.

La medición directa de la PCO es independiente de las concentraciones relativas de albúmina y globulinas, por lo que debería ser un método de elección sobre todo en los departamentos de medicina crítica.

En 1977, Molina y Ramírez-Acosta (104) midieron la PCO del plasma en 30 muestras de sangre a las que se añadió 0.1 ml de heparina (100 U). Utilizaron un coloidesmómetro construido expresamente y obtuvieron una PCO de 20.98 ± 4.51 mmHg para el plasma

y de 21.63 ± 3.67 mmHg para 20 sueros de individuos normales ambulatorios.

Hansen (60) reporta la PCO normal con un valor de 25-28 mmHg.

Da Luz, Shulum H, (34) reportaron una PCO normal de 21-26 mmHg.

Nuestros datos se acercan al promedio comunicado por Schulte y Heremans (140) de 26.2 ± 4.7 mmHg., por lo que son datos seguros y confiables.

La determinación de la PCO tiene aplicaciones múltiples en la medicina crítica , la cirugía, la gastroenterología, la nefrología y la hematología. Se ha comprobado que en una serie grande de pacientes con cirrosis hepática, la PCO del suero concuerda con la clasificación clínica del estado de progreso de la enfermedad por lo que podría ser un adyuvante importante en el estudio de dichos pacientes.

La PCO también tiene aplicación en los estudios experimentales de la cirrosis hepática, ya que las mediciones pueden hacerse en 300 uL de sueros de animales pequeños, y seguirse el progreso de la enfermedad en muestras seriadas de suero.

VIII

CONCLUSION

Los valores normales de la PCO encontrados fueron de 26.21 ± 7.35 mmHg. Estos valores pueden ser representativos de la población que acude al instituto y, además, de la población mexicana en general. Entre los sexos no hubo diferencia significativa alguna.

La PCO de los pacientes cirróticos se encuentra por abajo de los valores normales, aún cuando el límite superior de estos alcanza a traslaparse con el límite inferior de los pacientes normales.

BIBLIOGRAFIA

1. Ansell, H. (1837). Course of lectures on the physiology of the blood an other animal fluids. Lancet 1: 223-231,1839-1840.
2. Ander, P. y Sonessa, A.S. (1978).Principios de Química Introducción a los conceptos teóricos Limusa Mex. pp. 436, 459, 463,476.
3. Arenholz, P., Falkenhagen, D., Hahling, D., et al. (1990) Measurements of plasma colloid osmotic pressure, total protein and sodium concentration during hemodialysis: can single-pool sodium modeling explain the results? Blood Purif 8: 199-207.
4. Arimori, S., Fujiwara, M. y Onishi, T. et al. (1970). Clinical picture of a case of analbuminemia. Med. Biol. (Tokio) 80: 11-18.
5. Arimori, S., Fujiwara, M. y Onishi, T. (1970). Genealogical study of a case of analbuminemia. Med. Biol. (Tokio). 80: 19-26.
6. Arimori, S. Fujiwara, M. y Yosika, T. (1970). The first case of analbuminemia in Japan. Naika 26: 558-566.
7. Arimori, S. Fujiwara, M. y Yosioaka, H. et al. (1970). Statistical observations on hypoalbuminemia in comparison with analbuminemia. Med. Biol. (Tokio). 80: 205-210.
8. Arimori, S., Hasegawa, M., Fujiwara, M. et al. (1970). Albumin

kinetics in analbuminemia. Med. Biol. (Tokio). 80: 197-204.

9. Armstrong, S.H., Kark, R.M., Schoenberger, J.A., Shatkin, J. y Sights, R. (1953). Colloid osmotic pressure of serum proteins in nephrosis and cirrhosis: Relations to electrophoretic distributions and average molecular weights. J. Clin. Invest. 3: 297-310.

10. Arroyo, V. y Rodes, J.A. (1975) A rational approach to the treatment of ascitis. Post. Med. J. 51: 558-562.

11. Barak, J., Tadmor, A., Vidne, B., et al. (1989) The effect of colloid osmotic pressure on the survival of sheep following cardiac surgery. Int J Artif Organs 12: 47-50.

12. Barbizet, J., Diegos, J.D., Lanoe, Y. y Eisenbaum, J.F. (1981). Miopathies, Osteomalacie, hypoalbuminemie congenitale. Rev. Neurol. (Paris) 137: 195-202.

13. Barclay, S.A. y Bennett, D., (1987) The direct measurement of plasma colloid osmotic pressure is superior to colloid osmotic pressure derived from albumin or total protein. Intensive Care Med 13: 114-118.

14. Bartter, F.C., Steifeld, J.L., Waldman, T. y Delea, C.S. (1961). Metabolism of infused serum albumin in the hypoproteinemia of gastrointestinal protein loss and in analbuminemia. Trans. Ass. Am. Physns. 74: 180-194.

15. Beck, G.E. y Dorta, T. (1959). Un cas d'analbunémie. Helv. Med. Acta. 26: 764-771.
16. Bennhold, H. (1956). Kongenitale Defektdysproteinämien. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 62: 657.
17. Bennhold, H. y Kalle, E. (1959). Comparative studies on the half-life of ¹³¹I-labeled albumins and nonradioactive human serum albumin in a case of analbuminemia. J. Clin Invest. 38: 863-872.
18. Bennhold, H., Klaus, D. y Scheurlen, P.G. (1960). Regulation and renal function in analbuminemia. Lancet 2: 1169-1170.
19. Benhold, H., Peters, H. y Roth, E. (1954). Über einen Fall von kompletter Analbuminämie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen Verh dtsh. Ges inn. Med. 60: 630-634.
20. Blondet, P., Dieryck, B., Gouille, J.P., Laine, G., Sauger, F., Maitrot, B., Bouillerot A. y Cray, H. (1977). Un cas d'analbunémie. Nouv. Press Med. 6: 3093-3099.
21. Boman, H., Hermodson, M., Hammond, C.A. y Motulsky, A.G. (1976). Analbuminemia in an American Indian girl. Clin Genet 9: 513-526.
22. Brennan, S.O. y Carrel, R.W. (1978). A circulating variant of human proalbumin. Nature 274 : 908-90

23. Bull, H.B. (1971). An introduction to physical Biochemistry. 2ª Edition. Philadelphia. pp. 158-179.
24. Campbell, P.N. y Blobel, G. (1976). The role of organelles in the chemical modification of the primary translation products of secretory proteins. FEBS Lett. 72: 215-226.
25. Carlson, R.W., Schaeffer, R.C., Michaels, S.G., et al. (1979) Pulmonary edema fluid. Circulation 60: 1161-1169.
26. Castellán, G.W. (1976). Fisicoquímica. Fondo educativo Interamericano. México. p. 432.
27. Castorena, G., Fernández, L.M. y Ramírez-Acosta, J. (1977). Albúmina o plasma para aumentar la presión coloidosmótica en pacientes con sepsis grave. Rev. Invest. Clin. 29: 209-214.
28. Cormode, E.J., Lyster, D.M. e Israels, S. (1975). Analbuminemia in a neonate. J. Pediat. 9: 511-526.
29. Challakonda, N.M., Oliveros, B. y Sidransky H. (1982). Effect of hipertonic sodium chloride on polyribosome and protein synthesis of kidneys of rats. Biology and Medicine (Washington) 171: 258-265.
30. Chanutin, A., Hortenstine, J.C., Cole, W.S. y Ludewing, S. (1938). Blood plasma proteins in rats following partial hepatectomy and laparotomy. J. Biol. Chem. 123: 247-256.

31. Chiba, M. y Komatsu, K. (1988). A simple colloid osmometer and determination of some factors influencing the measurement of colloid osmotic pressure in rat serum. *Microvascular Research* 36: 181-186.
32. Chung, D.W., MacGillivray, R.T.A. y Davie, E.A. (1980). The biosynthesis of bovine fibrinogen, prothrombin, and albumin in a cell-free system. En: Precursor processing in the biosynthesis of proteins. M. Zimmerman, R.A. Munford y D.F. Steiner, eds. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 343: 210-217.
33. Dacos analyzer product reference manual PN 4235049, PN 4235543 and PN 4235794. Coulter Electronics, Hialeah, FL. E.U.A.
34. Da Luz, PL. y Shulum, H. (1975). Weil pulmonary edema related to changes in colloid osmotic and pulmonary artery wedge pressure in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 51: 350-357.
35. Dammacco, F., Miglieta, A., D Addabbo, A., Fratello, A., Moscheta, R. y Bonomo, L. (1980). Analbuminemia: Report of a case and review of literature. *Vox Sang.* 39: 153-161.
36. Dammacco, F., Miglieta, A. y Bonomo, L. (1979). Analbuminemia. A quantitative albumin variant. *La ricerca Clin. Lab.* 9: 5-12.

37. Davies, J.W., Ricketts, C.R. y Bull, J.P. (1962). Studies of plasma protein metabolism. I. Albumin in burned and injured patients. Clin. Sci. 23:411-423.
38. Del-Val, A. (1991). Glibenclamide-induced cholestasis. J Hepatol 13: 375-383.
39. Demest, J.V. (1979). Cholestasis, extrahepatic obstruction, and secondary biliary cirrhosis. In: Macsween, N.M.R., Scheur, J.P. Pathology of the liver. Churchill Livingstone. London. pp. 272-303.
40. Dich, J., Hansen, S.E. y Thieden, H.I.D. (1973). Effect of albumin concentration and colloid osmotic pressure on albumin synthesis in the perfused rat liver. Acta Physiol. Scand. 89: 352-358.
41. Di Guardo, G., Monticelli, C., Leoni, C., Calabrese, M., Pozzoli, E., Porta, F. y Fraccaro, M. (1977). Un caso di analbuminemia. Lab. 4: 113-117.
42. Doumas, BT., Watson, W.A. y Biggs, N.G. (1971). Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. Clin. Chim. Acta. 31: 87-96.
43. Dugaiczuk, A., Law, S.W., y Dennison, O.E. (1982). Nucleotide sequence and the encoded amino acids of human serum albumin mRNA. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79:71-75.

44. Esumi, H., Okui, M., Sato, S.S., Sugimura, T. y Nagase, S. (1980). Absence of albumin mRNA in the liver of analbuminemic rats. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77: 3215-3219.
45. Esumi, H., Sato, S., Okui, M., Sugimura, T. y Nagase, S. (1978). Turnover of serum proteins in rats with analbuminemia. Biophys. Res. Commun. 87: 1191- 1199.
46. Esumi, H., Takahashi, Y., Sekiya, T., Sato, S., Nagase, S. y Sugimura, T. (1984). Presence of albumin mRNA precursors in nuclei of analbuminemic rat liver lacking cytoplasmic albumin mRNA. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79: 734-738.
47. Fabiani, F. y Pauluzzi, S. (1971). Analbuminemia familiare di Benhold. Annali Fac. Med. Chir. Perugia. 62: 31-42.
48. Fleming, S.J., Dallemagne, C.R., Endre, Z.H., et al. (1992). Acute lowering of plasma oncotic pressure increases filtration fraction and sodium excretion in conscious sheep. Renal Physiol Biochem 15: 334-340.
49. Freedman, R.B. y Hillson, D.A. (1980). Formation of disulphide bonds. En: The enzymology of post-translational modification of proteins, R.B. Freedman y H.C. Hawkins, eds. Academic Press, N.Y. p.187.
50. Freeman, T. (1969). Analbuminemia. A study of albumin and transferrin metabolism. En: Physiology and pathology of plasma

protein metabolism. G. Brike, R. Norberg y L.O. Plantin, eds. Wenner-Gren Centre, International Symposium Series 12. Proc. Int. Symp. Stockholm, 1967. Pergamon Press, Oxford pp. 75-86.

51. Frolich, J., Pudok, M.R., Cormode, E.J., Sellers, E.M. y Abel, J.G. (1981). Further studies on plasma protein, lipids, and dye- and drug-binding in a child with analbuminemia. Clin. Genet. 9: 513-526.

52. Fujiwara, M. (1971). Clinical studies on the first patient with analbuminemia in Japan and review of literature. Acta Haemat. Jap. 34: 560-568.

53. Garren, L.D., Rochardson, A.P.Jr. y Crocco, R.M. (1967). Studies on the role of ribosomes in the regulation of protein synthesis in hypophysectomized and thyroidectomized rats. J. Biol. Chem. 242: 650-656.

54. Glastone, S. (1961). Physical chemistry. 2nd Edition. Van Nostrand, Princeton. N.J. E.U.A. pp. 642-643, 1259-1262.

55. Gordon, J.I., Burns, A.T.H., Cristmann, J.L y Deeley, R.G. (1978). Cloning of a double-stranded cDNA that codes for a portion of chicken proalbumin. J. Biol. Chem. 253: 8629-8639.

56. Gorin, M.B., Cooper, D.L., Eiferman, E., Van de Rijn, P. y Tilghman, S.M. (1981) The evolution of α -fetoprotein and albumin. I. A comparison of the primary amino acid sequence of mammalian

α -fetoprotein and albumin. J. Biol. Chem. 256:1954-1959.

57. Gornall, A.G., Bardawill, C.J. y David, M.M. (1949). Determination of serum proteins by means of the Biuret reaction. J. Biol. Chem. 177: 751.

58. Gouille, J.P., Laine, G., Sauger, F. et al. (1976). Modifications biochimiques dans un cas d'analbuminémie. Clin. Chim. Acta. 71: 143-147.

59. Goullé, J.P., Laine, G., Sauger, F., Maitrot, B., Bouillerot, A., Gray, H., Blondet, P. y Dieryck, B. (1976). Etude biochimique du premier cas d'analbuminémie en France. Annls. Biol. Clin. 34: 403-409.

60. Hansen, A.T. (1961). A Self-recording electronic osmometer for quick, direct measurement of colloid osmotic pressure in small samples. Acta Physiol. Scand. 53: 197-203.

61. Haynes, Gary R., Conroy, J.M. Baker, J.D. III y Cooke, J.E. (1989). Colloid oncotic pressure as a guide for the anesthesiologist in directing fluid therapy. Southern Medical Journal 82: 5 (618-623).

62. Henriksen, J.H. (1980). Variability of hydrostatic hepatic vein and ascitic fluid pressure, and of plasma and ascitic colloid osmotic pressure in patients with liver cirrhosis. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 40: 515-522.

63. Hoefs, J.C. (1992) Globulin correction of the albumin gradient: correlation with measured to ascites colloid osmotic pressure gradients. *Hepatology* 16: 396-403.
64. Hoffenberg, R., Blak, E. y Brock, J.F. (1966). Albumin and gammaglobulin tracer studies in protein depletion states . *J. Clin. Invest.* 45:143-152.
65. Howland, W.S., Schweizer, O., Ragasa, J. y Jascott, D. (1976). Colloid oncotic pressure and levels of albumin and total protein during major surgical precedures. *Surg. Gynecol. Obst.* 143: 592-596.
66. Huberman, A., Recio, A. y Rojkind, M. (1969). Collagen biosynthesis in normal and cirrhotic rat liver slices. *Proc . Soc. Exp. Biol. Med.* 131: 200-203.
67. Huberman, A. y Soberon, G. (1970) Albumin synthesis in liver slices of cirrothic rats. *Clin. Chem. Acta* 29: 121-127.
68. Huberman, A (1973). The in vitro effect of colloid osmotic pressure on albumin biosynthesis in normal rat liver. *Rev. Invest. Clin.* 25: 321- 326.
69. Trumbery, J., Abbadi, M., Khati, B., Benabadji M. y Rocha, E. (1971). Trois cas d'analbuminémie dans une fratrie. *Revue eur. Etud. Clin. Biol.* 16: 372-379.

70. Introduction manual colloid osmometer Model 4100 Wescor, Inc.
71. Jenkins, A.S., Grandinson, A., Baxter, N.J., Day, W.D., Taylor, I. y Shields, R. (1985). A dimethylnitrosamine-induced model of cirrhosis and portal hypertension in the rat. *J. Hepatol* 1: 489-499.
72. Jézéquel, M.A. (1990). Modulation of extracellular matrix components during dimethylnitrosamine-induced cirrhosis. *J. Hepatol* 11: 206-214.
73. Jézéquel, M.A., Mancini, R., Rinaldesi, L.M., Ballardini, G., Bianchi, F. y Orlandi, F. (1989). Dimethylnitrosamine-induced cirrhosis. Evidence for an immunological mechanism. *J. Hepatol*. 8: 42-52.
74. Jézéquel, M.A., Mancini, R., Rinaldesi, L.M., Macarri, G., Venturini, C. y Orlandi, F. (1987). A morphological study of the early stages of hepatic fibrosis induced by low doses of dimethylnitrosamine in the rat. *J. Hepatol*. 5: 174-181.
75. Jiménez Vargas Macarulla, J.Ma. (1975). *Fisicoquímica Fisiológica Interamericana*. 4ª Edición. Mexico. pp. 123,125,129.
76. Kater, R.M.H., Caruli, N. e Iber, F.L. (1969). Differences in the rat of ethanol metabolism in recently drinking alcoholic and nondrinking subjects. *Am. J.Clin Nutr*. 22: 1608-1617.

77. Katz, J., Bonorris, G., Golden, S. y Sellers, A.L. (1970). Extravascular albumin mass and exchange in rat tissues. Clin. Sci. 39:705-724.
78. Katz, J., Bonorris, G., Ohuyama, S. y Seller, A.L. (1967). Albumin synthesis in the perfused liver of normal and nephrotic rats. Am. J. Physiol. 212: 1255-1260.
79. Katz, J., Bonorris, G. y Seller, A.L. (1963). Albumin metabolism in aminonucleoside nephrotic rats. J. Lab. Clin. Med. 62: 910-934.
80. Kawasaki, S., Umekita, N. y Beppu, T. (1984) Hepatic excretion of chenodeoxycholic acid in dogs chronically intoxicated with dimethylnitrosamine. Biochem Pharmacol 33: 3219-3224.
81. Keller, H., Morell, A., Nosedá, G. y Riva, G. (1978). Analbuminämie. Pathophysiologische Untersuchungen an einem Fall. Schweiz. Med. Wschr. 102: 33-41, 71-78.
82. Kioussis, D., Eiferman, F., van de Rijn P.M.B., Ingram R.S. y Tilghman, S.M. (1981). The evolution of α -fetoprotein and albumin. II. The structures of the α -fetoprotein and albumin genes in the mouse. J. Biol. Chem. 256:1960-1967.
83. Klaber, M. y Baker, H. (1978). Analbuminemia with cutaneous angiomata. J. R. Soc. Med. 71: 67-70.

84. Klahr, S., y Slatopolsky, E. (1973). Renal regulation of sodium excretion. Arch. Inter. Med. 131: 780-789.
85. Klingman, G.L. y Goodall, Mc.C. (1957). Urinary epinephrine and levarterenol excretion during acute sublethal alcohol intoxication in dogs. J. Pharmacol Exp. Ther. 121: 313-318.
86. Lagman, S.M.J. (1976). Lo esencial de la gastroenterología. Ed. El Manual Moderno S.A. Mexico. p. 218.
87. Landis, E.M. y Pappenheimer, J.R. (1963). Exchange of substances through capillary walls. En: Handbook of Physiology, Circulation. Sección 2, Vol.2, Capítulo 29. Hamilton, W.F. y Dow, P. eds. American Physiological Society, Washington. pp 961-1034.
88. Larrey, D., et al. (1989) Genetically determined oxidation polymorphism and drug hepatotoxicity. Study of 15 patients. J Hepatol 8: 158-164.
89. Lei, L.Ch. y Redman, C.M. (1977). Synthesis and secretion of albumin by a synchronized rat hepatoma cell line. Biochem. Biophys. Acta. 479: 53-68.
90. Lieber, C.S. (1973). Hepatic and metabolic effects of alcohol. Gastroenterology 65: 821-846.
91. Lieber, C.S. (1984). Metabolism and metabolic effects of alcohol. Med. Clin. N.Am. 68: 3-21.

92. Lieber, C.S. (1992) Metabolism of alcohol. En: Lieber, C.S. Medical and nutritional complications of alcoholism. Mechanism and management. Plenum. NY. pp. 1-32.
93. Losowsky, M.S., Alltree, E.M. y Atkinson, M. (1962). Plasma colloid osmotic pressure and its relation to protein fractions Clin. Sci. 22: 247-249.
94. Lumbers, E.R., Moore, R.S. y Givson, K.J., (1991) Changes in fetal and maternal plasma protein concentration and colloid osmotic pressure with gestation. J Dev Physiol 15: 347-350.
95. Lund, T. y Rolf, K.R. (1986). Microvascular fluid exchange following thermal skin injury in the rat: changes in extravascular colloid osmotic pressure, albumin mass and water content. Circulatory Shock 20: 91-104.
96. Malone, A.R., McLeavey, A.C. y Arens, F.J. (1977). Plasma osmotic changes during major abdominal surgery. South Med J. 70: 1442-1446.
97. Marechal, P.A. y Gervais, P. (1991). Development of a sensor allowing the evaluation of the osmotic pressure of liquid media. Biotechnology and Bioengineering. France. 38: 797-801.
98. Marsh, J.B. y Drabkin, D.L. (1958). Metabolic channeling in experimental nephrosis. III. Influence of diet and adrenalectomy; liver hipertrophy. J. Biol. Chem. 230: 1063-1071.

99. Marsh, J.B. y Drabkin, D.L. (1960). Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: key role of hepatic protein synthesis in hyperlipemia. *Metabolism* 9: 946-955.
100. Martin, D.W., Rodwell, V.W. y Mayes, P.A. (1986). *Bioquímica de Harper*. 10ª Edición Ed. Manual Moderno. México. pp. 541-542.
101. Marthy, A.T. y Zweifach, B.W. (1970). The high oncotic pressure effects of dextran. *Arch. Surg.* 101: 421-424.
102. Mezey, E. y Tobon, F. (1971). Rates of ethanol clearance and activities of the ethanol-oxidizing enzymes in chronic alcoholic patients. *Gastroenterology*. 61: 707-713.
103. Miller, P.L. y Meyer, T.W., (1988) Plasma protein concentration and colloid osmotic pressure in nephrotic rats. *Kidney Int* 34: 220-223.
104. Molina, L. y Ramirez-Acosta, J. (1977). Medición de la presión coloidosmótica (PCO). *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 47: 95-100.
105. Montgomery, D.A.D., Neill, D.W. y Dodwle, E.B.D. (1962). Idiopathic hypoalbuminaemia. *Clin. Sci.* 22: 141-154.
106. Morgan, E.H. y Peters, T. Jr. (1971). The biosynthesis of rat serum albumin. V. Effect of protein depletion and refeeding

on albumin and transferrin synthesis. J. Biol. Chem. 246: 3500-3507.

107. Morissete, M.P. (1977). Colloid osmotic pressure: its measurement and clinical value. CMA Journal 116: 897-900.

108. Moss, G. (1982). Malabsorption associated with extreme malnutrition: Importance of replacing plasma albumin. J. Am. Coll Nutr. 1: 89-92.

109. Nagase, S., Shimamune, K. y Shumiya, S. (1979). Albumin-deficient rat mutant. Science 205: 590-591.

110. Nguyen, H.N., Clark, S.L., Greenspoon, J., et al. (1986) Peripartum colloid osmotic pressures: correlation with serum proteins. Obstet Gynecol 68: 810.

111. Oda, K., e Ikehara, Y. (1982). Monensin inhibits the conversion of proalbumin to serum albumin in cultured rat hepatocytes. Biochem. Biophys. Res. Comun. 105:766-772.

112. Oratz, M., Rothschild, M.A. y Schreiber, S.S. (1977). Albumin osmotic function. En: Albumin structure, function and uses. V.M. Rogenoer M. Oratz y M.A. Rothschild, eds. Pergamon Press, Elmsford, N.Y. pp 275-282.

113. Ott, H. (1974). Analbuminemia. En: Protides of biological fluids. H. Peeters, ed. Pergamon Press. Londres. 22: 471-474.

114. Peavy, D.E., Taylor, J.M. y Jefferson, L.S. (1978). Correlation of albumin production rates and albumin mRNA levels in livers of normal, and insulin-treated diabetic rats. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:5879-5883.
115. Pedraza-Chaverri, J. y Huberman A. (1991). Actinomycin D blocks the hepatic functional albumin mRNA increase in aminonucleoside-nephrotic rats. Nephron 59: 648-650.
116. Perman, E.S. (1960). The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla of the cat. Acta Physiol. Scand. 48: 323-328.
117. Perrot, N. (1990). Modulation of cytochrome P-450 isoenzymes in human liver, by ethanol and drug intake. Eur. J. Clin. Invest. 19: 563-570.
118. Peters, T. Jr. (1980). Serum albumin. An overview and bibliography. Research Products Division, Miles Laboratories Elkart, IN. E.U.A.
119. Peters, T. Jr. (1977). Intracellular albumin transport. En: Albumin structure, function and uses. V.M. Rosenoer, M. Oratz y M.A. Rothschild, eds., Pergamon Press, Elmsford, N.Y. 305-332.
120. Podolsky, D.K., Isselbacher, K.J. (1989). Cirrosis. En: Harrison, C. Braundwald, E, eds. Principios de Medicina Interna. 11a ed. México. Interamericana 2: 1640-1641.

114. Peavy, D.E., Taylor, J.M. y Jefferson, L.S. (1978). Correlation of albumin production rates and albumin mRNA levels in livers of normal, and insulin-treated diabetic rats. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:5879-5883.
115. Pedraza-Chaverri, J. y Huberman A. (1991). Actinomycin D blocks the hepatic functional albumin mRNA increase in aminonucleoside-nephrotic rats. Nephron 59: 648-650.
116. Perman, E.S. (1960). The effect of ethyl alcohol on the secretion from the adrenal medulla of the cat. Acta Physiol. Scand. 48: 323-328.
117. Perrot, N. (1990). Modulation of cytochrome P-450 isoenzymes in human liver, by ethanol and drug intake. Eur. J. Clin. Invest. 19: 563-570.
118. Peters, T. Jr. (1980). Serum albumin. An overview and bibliography. Research Products Division, Miles Laboratories Elkhart, IN. E.U.A.
119. Peters, T. Jr. (1977). Intracellular albumin transport. En: Albumin structure, function and uses. V.M. Rosenoer, M. Oratz y M.A. Rothschild, eds., Pergamon Press, Elmsford, N.Y. 305-332.
120. Podolsky, D.K., Isselbacher, K.J. (1989). Cirrosis. En: Harrison, C. Braunwald, E, eds. Principios de Medicina Interna. 11a ed. México. Interamericana 2: 1640-1641.

121. Post, J. y Patek, A.J., Jr. (1942). Serum proteins in cirrhosis of the liver. Arch. Int. Med. 69: 67-82.
122. Prather, J.W., Brown, W.H. y Zweifach, B.W. (1972). An improved osmometer for measurement of plasma colloid osmotic pressure. Microvascular Research. 4: 300-305.
123. Rackow, E.C., Fein, I.A. y Leppo, J. (1977). Colloid osmotic pressure indicator of pulmonary edema and mortality in the critically ill. Chest 7: 709-713.
124. Reed, R.G., Peters, T. Jr, Brennan, S.O. y Carrel, R.W., (1980). Ligand-binding properties of proalbumin Christchurch. Biochem. J. 191: 281-283.
125. Riegel, J.A. (1986). Measurement of colloid osmotic pressure of microlitre and sub-microlitre volumes. J. Exp. Biol. 122: 433-437.
126. Robbins, S. y Kumar, V. (1990). Patología humana. Interamericana. 4a. ed. Mexico pp. 575-623.
127. Rodríguez, P.M., Rodríguez, T.F., Vivanco, E.J.A. y Aznar, R.A. (1979). Presión oncótica del plasma. Técnica de determinación y valores obtenidos en una población sana. Rev. Clin. Esp. 154: 209-211.
128. Rothschild, M.A. (1973). Labeled albumin: Some recent

contributions to current concepts concerning regulation of protein metabolism. J. Med. (USA). 40: 474-481.

129. Rothschild, M.A., Oratz, M. y Schreiber, S.S. (1973). Regulation of albumin metabolism. Ann. Rev. Med. 26:91-104.

130. Rothschild, M.A. y Schreiber, S.S. (1969). Serum albumin. Am. J. Dig. Dis. 14:711-744

131. Rothschild, M.A., Oratz, M. y Schreiber, S.S. (1972). Albumin synthesis. N. Engl. J. Med. 286:748-757;816-821.

132. Rothschild, M.A., Oratz, M. y Schreiber, S.S. (1974). Alcohol, amino acids, and albumin synthesis. Gastroenterology 67: 1200-1213.

133. Rupp, R.G. y Fuller, G.M. (1979). Comparison of albumin and fibrinogen biosynthesis in stimulated rats and cultured fetal rat hepatocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 88:327-334.

134. Sagniez M., Herbouiller M. y Reinaud J.P. (1982). Trois cas d'analbuminémie dans une même famille. Etude généalogique Nouv. Press. Med. 11: 942.

135. Sala-Trepat, J.M., Denver, J., Sargent, T.D., Thomas, K., Sell, S. y Bonner, J. (1979). Changes in expression of albumin in neoplasia. Biochemistry 18:2167-2177.

136. Sargent, T.M., Yang, M. y Bomner, J. (1981). Nucleotide sequence of cloned rat serum albumin messenger RNA. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:243-246.

137. Scatchard, G., Batchelder, A.C., y Brown, A. (1944). Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. VI The osmotic pressure of plasma and of serum albumin. J. Clin. Invest. 23:458-464.

138. Schreiber, G., Urban, J., Zahringer, J. Rentler, W. y Frosch, U. (1971). The secretion of serum proteins and the synthesis of albumin and total protein in regenerating rat liver. J. Biol. Chem. 246: 4531-4538.

139. Scheuer, J.P. (1979). Cirrhosis. En: Macsween, N.M.R., Scheuer, J.P. Pathology of the liver. Churchill Livingstone London. pp. 258-271.

140. Schulte, H.E. y Heremans, J.F. (1966). Molecular biology of human proteins. Elsevier Amsterdam. p. 597.

141. Shetlar, M.R., Payne, R.W., Stidworthr, G. y Mock, D. (1959). Absence of serum albumin associated with rheumatoid arthritis. Ann Inter. Med. 51: 1379-1384.

142. Skillman, J.S. (1970). The role of albumin and oncotically active fluids in shock. Crit. Care Med. 4: 55-61.

143. Skillman, J.J. y Feldman, J.B. (1971). Serum oncotic pressure and protein changes after hemorrhage in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137: 1293-1296.
144. Smith, H.L. (1989). Fisiopatología (Principios biológicos de la enfermedad). El riñón. Editorial Medica Panamericana. 2a ed. Buenos Aires, Argentina. pp. 602-688.
145. Starling, E.H. (1896). On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J. Physiol (Lond). 9: 312-326.
146. Staverman, A.J. (1951). The theory of measurement of osmotic pressure. Rec. Trav. Chem. 7: 344.
147. Stein, L., Beraud, J.J., Gavanilles, J., Da Luz P., Weill M.H. y Shubin, H. (1974). Pulmonary edema during fluid infusions in the absence of heart failure. JAMA 229: 65-68.
148. Strauss, A.W., Bennet, C.D., Donhue, A.M., Rockey, J.A. y Alberts, A.W. (1977). Rat liver pre-proalbumin: Complete amino acid sequence of the propiece. J. Biol. Chem. 252:6846-6855.
149. Sugiyama, K., Emori, T. y Nagase, S. (1980). Absence of albumin in tissues of analbuminemic rats. J. Biochem. (Tokio) 88: 1413-1417.
150. Surks, M.I. (1960). Metabolism of human serum albumin in man during acute exposure to high altitude (14 000 feet). J.Clin.

Invest. 45:1442-1451.

151. Terg, R., Berrata, J., Abecasis, R., Romero, G. y Boerr, L. (1992). Dextran administration avoids hemodynamic changes following paracentesis in cirrhotic patients. Dig. Dis. Sci. 37:179-83.

152. Tollan, A., Holst, N., Forsdahl, F., et al. (1990) Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol 162: 554-558.

153. Tombs, M P. y Peacocke, A R. (1974). The osmotic pressure of biological macromoleculas. Oxford University Press. Oxford. pp. 1-2,23,31,90-91.

154. Vermeulen, L.C. Jr, Ratko, T.A., Erstad, B.L., Brecher, M.E. Matuszewski, K.A. (1995). A paradigm for consensus. Arch. Intern. Med. 155: 373-379.

155. Waldman, T.A., Gordon, R.S., Jr; y Rose, W. (1964). Studies on the metabolism of the serum proteins and lipids in a patient with analbuminemia. Am. J. Med. 37: 960-968.

156. Weil, M.H., Morissette, M., Michaels, S., Bisera, J., Boycks, E., Shubin, H. et al. (1974). Routine plasma colloid osmotic pressure measurements. Crit. Care Med. 2: 229-234.

157. Wiederhielm, C.A., Lee, D.R. y Stromberg, D.D. (1973). A

membrane osmometer for microliter samples. *J. Appl. Physiol.* 35: 432-435.

158. Weinstock, J.V., Kawanishi, H. y Sisson, J. (1979). Morphologic, biochemical and physiologic alterations in a case of idiopathic hypoalbuminemia (analbuminemia). *Am. J. Med.* 67: 132-139.

159. Worning, C. y Stevens, K. (1973). Serum protein concentration and oncotic pressure relationship in the rat. *Pflugers Arch.* 340: 77-80.

160. Yeast, J.D., Halberstadt C., Meyer, B.A., Cohen, G.R. y Thorp, J.A. (1992). The risk of pulmonary edema and colloid osmotic pressure changes during magnesium sulfate infusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1566-1571.

161. Yim, J.M., Vermeulen, L.C., Erstad, Brian L., Matuszewski, Karl, A, Burnett, D.A. y Vlasses, P.H. (1995). Albumin and nonprotein colloid solution use in US academic health centers. *Arch. Inter. Med.* 155: 2450-2455.

162. Zahringer, J., Baliga, B.S., Crim, M.C. y Munro, H.N. (1977). Hepatic synthesis of export proteins. En: *Albumin structure, function and uses*, V. M. Rosenoer, M. Oratz, y M.A. Rothschild, eds. Pergamon Press, Elmsford, N.Y. pp. 203-225.