DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina
UNIVERSIDAD DE GRANADA

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:
VALOR DIAGNOSTICO
EN MEDICINA INTERNA

Mª del Pilar Gálvez Bocanegra

GRANADA, Marzo de 1991

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 19 90 a 19 91 Folio 115 Número 230

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.ª Pilar Galvez Borrego, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Alfa-1-Glicoproteína ácida: Valor pronóstico en Medicina Interna".

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto "cum laude"

Granada 28 de mayo de 1991

EL PRESIDENTE,

Fdo.: Enrique Jiménez Moreno

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: F. Pérez Blanco

EL VOCAL,

Fdo.: F. Morata García

EL VOCAL,

Fdo.: Emilio Pueyo

EL VOCAL,

Fdo.: M. Iveria González.

FIRMA DEL GRADUANDO,

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Trabajo de investigación para optar al grado de Doctor, realizado por Doña Mª del Pilar Gálvez Bocanegra, bajo la dirección del Dr. Don Antonio Rodríguez Cuartero.

Granada, Marzo de 1991

Don ANTONIO RODRIGUEZ CUARTERO, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que Mª del Pilar Gálvez Bocanegra, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado bajo mi dirección y en el Centro de Investigaciones de la Universidad de Granada el trabajo de investigación titulado "Alfa-1-Glicoproteína Acida: valor diagnóstico en Medicina Interna", el cual considero apto para ser sometido a juicio por el Tribunal que se determine.

Granada, Marzo de 1991

Fdo: Antonio Rodríguez Cuartero

Don ROBERTO SAUCEDO SANCHEZ, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

CERTIFICA: Que Mª del Pilar Gálvez Bocanegra, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado bajo mi dirección y en el Centro de Investigaciones de la Universidad de Granada el trabajo de investigación titulado "Alfa-1-Glicoproteína Acida: Valor Diagnóstico en Medicina Interna", el cual considero apto para ser sometido a juicio por el Tribunal que se determine.

Granada, Marzo de 1991

Fdo: Roberto Saucedo Sánchez

P R O L O G O

El estudio de la alfa-1-glicoproteína ácida u orosomucoide que se enmarca dentro del análisis de los reactantes biológicos proteícos, no es un hecho aislado sobre el comportamiento de una glicoproteína en diferentes circunstancias patológicas, sino la continuación de una línea de investigación iniciada hace ya cuatro décadas en la Clínica Médica I de Granada por el Profesor E. Ortiz de Landázuri (q.e.p.d.) y el Doctor R. Infante Miranda, quienes en el año 1950 iniciaron en el Centro de Investigaciones Médicas trabajos de investigación sobre las mucoproteínas plasmáticas en neoplasias malignas, línea continuada por los Profesores: Peláez Redondo, Mora Lara (q.e.p.d.), Núñez Carril, Sánchez Agesta, Morell Ocaña, Belva Poveda, Martínez Sierra, quienes analizaron el seromucoide dosificado como ácido siálico, tirosina, fucosa y hexosamina.

Estudios ulteriores del Doctor González Martínez, también en nuestro Centro, evidenciaron la heterogénea composición del seromucoide, formado por un conjunto de glicoproteínas, de ahí que propusieran en su trabajo

de Tesis Doctoral la denominación de "Complejo Seromucoide".

Los estudios inmunoelectroforéticos han demostrado la multiplicidad de las proteínas constituyentes y la compleja y anarquía terminología que conviene ya, desde aquí, precisar:

- Seromucoide: es un conjunto de proteínas séricas perclorosolubles.

- Orosomucoide: es la denominación que también se le da a la alfa-1-glicoproteína ácida y por tanto es una de las múltiples glicoproteínas de migración alfa-1 y también, por tanto, perclorosolubles.

- Uromucoide de Tam-Horsffald: es una proteína de síntesis tubular renal.

A G R A D E C I M I E N T O S

La expresión escrita de agradecimientos la hago extensiva no sólo a maestros y compañeros médicos, sino también a amigos y profesores que están fuera del entorno de la Medicina.

Hace ya cuatro años que por intervención del Profesor M. Vallecillo Avila, Catedrático de Geografía, amigo y maestro del Profesor A. Rodríguez Cuartero, tuve la oportunidad de iniciar mi trabajo de investigación en el Departamento de Medicina Interna y Centro de Investigaciones Médicas. Desde entonces con el Profesor Rodríguez Cuartero he tenido mi máximo apoyo, me ha proporcionado el tema de trabajo, me ha seleccionado la bibliografía, ha realizado conmigo las determinaciones bioquímicas, seleccionado a los enfermos y en fín, al unísono hemos trabajado en la redacción de la presente investigación. Desde aquí quiero expresarle mi más sincero agradecimiento el cual quiero hacer extensivo al Profesor R. Saucedo Sánchez, quien de forma incondicional y con sus profundos conocimientos estadístico-informáticos nos ha solucionado este terreno, siempre complejo, de los números.

Al Profesor J. Núñez Carril, maestro de bioquímicos y de clínicos, bondadoso, servicial, amigo de todos, quien desde el Centro de Investigaciones Médicas Mora Lara, aún ya jubilado, nos sigue enseñando con su ejemplo.

Al Profesor F. Pérez Blanco, infatigable trabajador siempre dispuesto a prestar su apoyo a los que iniciamos estas tareas.

También quiero expresar aquí la labor obscura y callada del personal de Investigaciones Médicas.

Y finalmente, a los pacientes -enfermos- quienes de una forma anónima colaboran en este y otros estudios, y que serán los primeros beneficiados de los resultados que se obtengan.

A B R E V I A T U R A S

Alfa-1-GA:	alfa-1-glicoproteína ácida
Alfa-1-AT:	alfa-1-antitripsina
Hp:	haptoglobina
VSG:	velocidad de sedimentación globular
CPK:	creatín fosfokinasa
CPK-MB:	isoenzima cardíaca de la CPK
GOT:	transaminasa glutámico oxalacética
LDH:	láctico deshidrogenasa
Alfa-HBD:	alfa-hidroxibutirato deshidrogenasa
LEM:	mediador endógeno leucocitario
g:	gramos
mg:	miligramos
l:	litro
dl:	decilitro
n:	número de casos
$\bar{x}$:	media
DS:	desviación standar
EE:	error estandar
P:	probabilidad
NS:	no significativo

Nota: Rango es una mala traducción, aunque sancionada por el uso, de intervalo, oscilación, máxima - mínima o variación.

I N T R O D U C C I O N

La alfa-1-glicoproteína ácida es una proteína descubierta por SCHMID (192) en 1950.

Se conoce con otra serie de denominaciones: orosomucoide, alfa-1-seromucoide ácido, alfa-1-seromucoide de JAYLE, alfa-0-globulina, componente X, etc.

Está constituída por una cadena de polipéptidos, formada por 223 aminoácidos y no tiene residuo amino-terminal; el último carbono corresponde al de la serina. El carbohidrato está localizado en la primera mitad de la cadena de péptidos, ligado a residuos de asparagina (SCHMID) (194).

Como indica su nombre, se trata de una glicoproteína, no contiene lípidos y la proporción de hidratos de carbono es la que se expone en el CUADRO I.

Es una proteína que precipita con el etanol al 70 por 100, sulfato amónico 0,4-4 M, solución acuosa de Rivanol 0,0065 M, ácido fosfotúngstico al 5%, fosfato sódico saturado. No precipita, en cambio, con el ácido perclórico y sulfosalicílico, como otros seromucoides. Su solubilidad es muy alta en mezcla de agua etanol (SCHMID) (194), afectándose esta solubilidad por el Zn^{++}, Ba^{++}, Cd^{++}, Pb^{++}. Migra electroforé-

ticamente con la fracción alfa-1-globulínica (CUADRO II) y en la inmunoelectroforesis el arco de precipitación está por dentro del arco de la alfa-1-antitripsina.

Inmunológicamente presenta afinidades con el antígeno carcino-embrionario (OCHI) (196) y con las cadenas ligeras kappa de las inmunoglobulinas con las que, al parecer, tiene parentescos filogénicos (SCHMID) (194), (GAHMBER) (76), (IKENAKA) (98).

Las propiedades físico-químicas más importantes se exponen en el CUADRO II, III y IV.

Esta proteína tiene unas peculiaridades únicas que la distinguen de otras globulinas plasmáticas:

- Contenido muy alto en hidratos de carbono.
- Gran cantidad de residuos "sialil".
- Microheterogeneidad, debido probablemente a las uniones sialil-galactosil.
- Alta solubilidad en agua y ciertos solventes polares orgánicos.
- Punto isoeléctrico muy ácido.
- Homología con las inmunoglobulinas.

Ha sido aislada por cromatografía DEAE y CM-celulosa (BISERTE) (27), (KALOUS) (105), (BEZKOROVAINTY) (22); por su alta solubilidad en agua es difícil su cristalización.

En el CUADRO V se exponen las diferentes proteínas de migración alfa-1.

C U A D R O I

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: COMPOSICION QUIMICA

Componentes	Valores
Nitrógeno	10,7
Mitad protéica (%)	55
Aminoácido terminal:	
- Amino terminal	Acido carboxílico
- Carboxi terminal	Serina
Mitad hidrocarbonada (%)	45
Acido siálico	11-12
Hexosas neutras	13-17
Hexosamina	12-15
Fucosa	0,7-15

C U A D R O II

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS

Propiedades	Valores
Punto isoiónico, pH	3,5
Punto isoeléctrico:	
Buffers de fosfatos	2,7
Buffers de tricloroacético	1,8
Coeficiente de sedimentación	3,5
Coeficiente de difusión	$5{,}27 \cdot 10^{-7}$
Peso molecular:	
Sedimentación-difusión	41.600
Presión osmótica	41.000
Electroforesis de disco	40.000
Sedimentación equilibrio	39.000
Coeficiente friccional	1,50
Viscosidad intrínseca	5,7
Volumen específico parcial	0,704
Coeficiente de extinción	8,93
Indice refractario	$1{,}00 \cdot 10^{-4}$
Movilidad electroforética:	
pH 8,6	$-5{,}7 \cdot 10^{-5}$
pH 4,5	$-2{,}0 \cdot 10^{-5}$
pH 2,4	$-0{,}7 \cdot 10^{-5}$

C U A D R O III

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: COMPOSICION EN AMINOACIDOS

Aminoácidos	Cambios señalados para PM 44.000
CM-Cys	4-6
Asx	24-26
Thr	18-19
Ser	9-10
Glx	31-37
Pro	9-11
Gly	9-10
Ala	11-13
Val	10-13
Met	1-2
Ile	10-11
Leu	17-19
Tyr	11-13
Phe	11-12
Lys	16-17
His	4
Arg	9-11
Trp	4
Rango (intervalo)	208-238
Total media	223

C U A D R O IV

ACIDO N-ACETIL NEURAMINICO (%)	D-Galactosa D-Mannosa	HEXOSAS NEUTRAS (%)	D-GLUCOSAMINA (%)	FUCOSA (%)
10,8	1,35	14,2	15,2	1
12,5	ND	14,4	12,2	1,5
12,1	2,00	14,7	13,9	0,7
10,9	1,39	13,1	13,2	0,7
11	1,40	15	16	ND
11,4	1,40	14,3	14,1	1,0

ND: No determinadas

C U A D R O V

PROTEINAS QUE MIGRAN CON LA FRACCION ALFA-1-GLOBULINA

* Alfa-1-B-Glicoproteína
* Alfa-1-T-Glicoproteína
* Alfa-1-Lipoproteína
* Alfa-1-Glicoproteína ácida (Orosumucoide)
* Alfa-1-Antitripsina
* Alfa-1-Antiquimotripsina
* Inhibidor interalfa de la tripsina
* Alfa-1-Microglobulina
* Transcobalamina I
* Transcortina
* Alfa-1-Fetoproteína
* C-1-S
* C-3-PA covertasa
* Alfa-1-Glico-pregnoglobulina

METABOLISMO

La alfa-1-glicoproteína ácida es sintetizada por el hígado (SARCIONE) (186), (MILLER) (131). La síntesis de la mitad hidrocarbonada es iniciada por la transferrina y residuos N-acetilglucosamínicos y asparagínilicos, en los ribosomas; durante el paso de la glicoproteína naciente desde el retículo ruguso endoplásmico se incorporan monosacáridos adicionales y la unión de los residuos de ácido siálico ocurre en el complejo de Golgi (JAMIESON) (102).

La medida de la síntesis hepática "in vivo", se realiza habitualmente mediante el uso de aminoácidos marcados, técnica bastante compleja y sólo de aplicación experimental. Recientemente HALLERSTEIN (86) ha desarrollado un nuevo método evaluando la galactosa unida a proteína y segregada como ácido glucorónico que se puede monitorizar "in vivo".

La microheterogeneidad se explica, por algunos autores, como un error en la biosíntesis de las cadenas de polisacáridos, aunque las deficiencias en ácido siálico

observadas en las enfermedades hepáticas se consideran como un trastorno metabólico secundario.

La vida media ha sido evaluada en 5,5 días (WINZLER) (253,254,255), (SIMKIN) (203) y la de la proteína desializada en sólo dos minutos (MORELL) (136).

El catabolismo se realiza a nivel celular. Un conjunto de glicosidasas específicas actúan degradando las cadenas glucídicas de las glicoproteínas, así se han identificado: beta-galactosidasa, alfa-N-acetil-glucosaminidasa, beta-N-acetil-glucosaminidasa, alfa-mannosidasa, neuraminidasa, galactosaminidasa, etc. También hay enzimas lisosomales que hidrolizan las uniones N-acetil-galactosamil-serina (SCHMID) (194).

F U N C I O N E S

Las funciones de la alfa-1-glicoproteína ácida se conocen mal y sólo de forma parcial.
Entre las de mayor interés destacan:

1.- Reactante biológico proteíco

2.- Acción inmunomoduladora

3.- Intervención en el crecimiento de cultivos celulares

4.- Intervención en la hemostasia

5.- Intervención en el metabolismo de los lípidos

6.- Transporte y unión a hormonas y medicamentos

7.- Acción antiviral

8.- Relación con otras proteínas

1.- REACTANTE BIOLOGICO PROTEICO

Durante muchos años se ha venido utilizando y aún actualmente, la Velocidad de Sedimentación Globular como parámetro de actividad biológica de las enfermedades orgánicas.

Con la introducción de la electroforesis de proteínas comenzó a emplearse como tal índice los ascensos de las alfa-1 y alfa-2-globulinas, hasta tal punto que se ha definido como síndrome de "hiperalfa globulinemia" al que se produce como reacción biológica proteíca a la enfermedad. Actualmente sabemos que este cuadro seroproteíco, gracias al desarrollo de técnicas de inmunoelectroforesis es consecuencia de la reacción glicoproteíca.

Desde RICE (172) y BOLLET (31) sabemos que hay dos tipos de reactantes biológicos: positivos y negativos, según aumente o disminuya su concentración en relación con la noxa y que se puede resumir según el esquema de RODRIGUEZ CUARTERO (177).(CUADRO VI.)

C U A D R O VI

R E A C T A N T E S B I O L O G I C O S

I.- POSITIVOS:

A) De migración alfa-I:

a) Alfa-1-glicoproteína ácida

b) Alfa-1-antitripsina

c) Alfa-1-antiquimotripsina

B) De migración alfa-2:

a) Haptoglobina

b) Ceruloplasmina

C) Otras fracciones proteicas:

a) Globulina Blc (C3)

b) Proteína C reactiva (PCR)

c) Fibrinógeno

II.- NEGATIVOS:

A) Prealbumina

B) Transferrina

C) Alfa-2-HS-glicoproteína

La reacción biológica se presenta frente a multitud de situaciones:

A.- Inflamación aguda, secundaria a:

- Infecciones agudas: por bacterias, virus, rickettsias, parásitos, hongos, etc.
- Necrosis hísticas, como las que se producen en el infarto agudo de miocardio, en la trombosis mesentérica, accidentes vasculares embólicos periféricos o encefálicos, etc.
- Acción de agentes físicos: quemaduras, radiaciones, aplicación de isótopos radiactivos, etc.
- Experimentalmente, como las producidas en el absceso de fijación por trementina, etc.

B.- Neoplasias:

El mecanismo del ascenso es mixto y/o complejo, interviniendo factores propiamente inflamatorios, como consecuencia de reacción peritumoral, la propia neoplasia, fenómenos de necrosis tumoral,

liberación de productos tóxicos y/o metabólicos, fenómenos hormonales paraneoplásicos, reacción injerto frente a huesped, etc.

C.- Respuesta hormonal. Se presenta tras:

- Traumatismos
- Cirugía
- Exploraciones cruentas (biopsias, etc.)
- Situaciones de stress
- Viajes espaciales
- Trastornos hormonales, especialmente los que afectan al eje hipófisis-suprarrenales

D.- Mecanismos osmóticos:

Se presentan como respuesta al descenso de la presión osmótica. La disminución de la albúmina tiende a ser compensado por el aumento de las globulinas alfa.

E.- Mecanismo funcional.

Se presenta como respuesta específica a:

- Gestación
- Lactancia

El mecanismo íntimo de la reacción biológica no es bien conocido, pero se producen dos tipos de fenómenos:

1º.- Locales:

En forma de vasodilatación, edema: hiperaflujo leucocitario, agregación plaquetaria y de fibrina en las zonas afectadas, liberación de quininas vasoactivas (kalikreína, kalidina, bradikinina), histamina, enzimas lisosómicas, prostaglandinas, etc.

2º.- Generales (sistémicos):

Clínicamente se evidencia por la elevación térmica (en algunos casos hay también dolor); el estudio hematológico evidencia leucocitosis y el seroproteico hiperglobulinemia alfa-1 y alfa-2.

Las glicoproteínas "reactantes biológicos" son sintetizadas en su totalidad en el parenquima hepático y liberadas gracias a esta serie de estímulos que, al parecer, tienen algunas vías comunes de actuación:

A.- Mecanismo directo:

A partir de las propias células afectadas con intervención de factores termolábiles, prostaglandinas, interleukinas, etc. Esto tiene una base experimental en los abcesos estériles y en las complicaciones que se producen con la inyección de extractos de órganos y de prostaglandinas.

B.- Mecanismo indirecto:

Por intervención de las células contribuyentes, así gracias a la actividad quimiotáctica de los granulocitos afluyen al foco inflamatorio, liberándose enzimas lisosómicas capaces de activar al sistema complemento. De los leucocitos se ha obtenido el LEM (leucocyte endogenous mediator)

factor pirógeno que inyectado a animales eleva los reactantes proteícos. También los macrófagos son capaces de liberar numerosas enzimas lisosómicas.

La cinética de la liberación biológica es diferente de unas a otras proteínas, así hay:

- Reactantes rápidos:

  Ascienden muy precozmente, la alfa-1-glicoproteína ácida y la proteína C reactiva, y también se normalizan muy precozmente.

- Reactantes tardíos:

  Alfa-1-antitripsina, alfa-1-antiquimotripsina y haptoglobina, que se elevan y normalizan más tardíamente.

2.- ACCION INMUNOMODULADORA

A.- Alfa-1-glicoproteína ácida y leucocitos.

Se ha demostrado la presencia de alfa-1-GA en la superficie de la membrana de los leucocitos humanos (granulocitos, linfocitos, monocitos). Estudios "in vitro" mediante ^{3}H leucina han confirmado que la síntesis se produce en los linfocitos, siendo el PM de 52.000 daltons, algo mayor que la sobrenadante (PM:41.000), ello debido a la unión a un fragmento adicional hidrofóbico (GAHMBERG) (76).

B.- Modulación de la respuesta linfocitaria.

La inmunogenicidad de las células está ligada al contenido en sialo - proteínas, siendo éste uno de los mecanismos por el que ascienden las glicoproteínas en la inflamación y en las neoplasias malignas.

Diversos estudios han demostrado que la alfa-1-GA inhibe la respuesta de ciertos linfocitos, incluyendo la transformación blástica inducida por mitógenos.

CHIU (48) ha confirmado esta inhibición mediante el uso de fitohemaglutinina y concanavalina A, pero el mecanismo íntimo no está bien aclarado, aunque mediante la inhibición con esta última substancia se ha podido evaluar la heterogeneidad de la porción hidrocarbonada (WELLS) (245).

Incluso se ha demostrado una acción inmunosupresora de la alfa-1-GA en pacientes con cáncer ginecológico, de ahí la denominación de "proteína ácida inmunosupresora" (SAWADA) (187), dada la acción supresora de la transformación linfocitaria.

3.- INTERVENCION EN EL CRECIMIENTO DE CULTIVOS CELULARES

Bien conocido es el incremento de la alfa-1-GA durante la inflamación, en las enfermedades malignas, necrosis, etc., ascenso proporcional a la intensidad del cuadro inflamatorio, extensión de la neoplasia o de la necrosis hística, etc.

Diversos autores han confirmado que la alfa-1-GA tiene efectos sobre el crecimiento celular; "in vitro" MAEDA (123) lo ha demostrado en cultivos de células HeLa (tipo epitelial) y células de pulmones embrionarios (fibroblastos). Este crecimiento es mayor de 6 ug/ml para las células HeLa y de 20 ug/ml para los fibroblastos al cuarto día. La activación del crecimiento se consigue con concentraciones muy bajas de la proteína (1 ug/ml).

Se desconoce el mecanismo de esta acción, aunque al parecer se debe al Calcio unido a los grupos sialil de la alfa-1-GA y quizás también a la unión de éste con la progesterona.

4.- INTERVENCION EN LA HEMOSTASIA

A.- Inhibición de la trombina.

ANDERSEN (8) ha demostrado que la alfa-1-glicoproteína ácida tiene acción inhibidora de la trombina, epinefrina y colágeno. Por su parte DAS (56,57) ha observado que activa a la protrombina.

B.- Inhibición de la agregación plaquetaria.

En un estudio de NOSSE (145) se demostró que las alfa-globulinas inhiben la agregación plaquetaria inducida por el colágeno, habiéndose incriminado en esta inhibición varias proteínas y lípidos y quizás sea uno de los motivos de las modificaciones que se presentan en la diabetes mellitus, hiperlipemias, infarto de miocardio, etc.

Se sabe que las plaquetas normales transportan en su membrana una significativa cantidad de alfa-1-GA. (TRIPODI) (226).

SNYDER (210) ha confirmado "in vitro" que el efecto inhibidor se debe a la acción de la alfa-1-GA y que dicho efecto es reversible y más pronunciado en la segunda fase de la agregación, aumentando con los cambios de concentración de ADP o epinefrina.

5.- INTERVENCION EN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

La alfa-1-glicoproteína ácida actúa como cofactor del sistema de la lipoproteín lipasa, enzima que tiene gran importancia en la hidrólisis de los lípidos. Los pacientes con hiperlipoproteinemias (SNYDER) (208) o enfermedades relacionadas con ellas: diabetes mellitus (CLEVE) (51), infarto agudo de miocardio (SNYDER) (208), etc, tienen aumentada la concentración de alfa-1-GA.

Estas alteraciones se interrelacionan además con las del sistema de la hemostasia, especialmente la inhibición de la agregación plaquetaria producida por el ADP y epinefrina.

El mecanismo íntimo no es bien conocido, aunque presumiblemente se debe a la acción del ácido siálico contenido en la alfa-1-GA.

6.- AFINIDAD Y TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS

A.- Antiepilépticos.

Varias drogas antiepilépticas (fenobarbital, carbamacepinas, etc.) se únen a la alfa-1-GA, sus implicaciones son desconocidas (BRUGUEROLLE) (36,37,38), aunque ello hace que en los pacientes epilépticos las concentraciones de esta proteína sea menor (BRUGUEROLLE) (36,37,38), datos que no concuerdan con los aportados por RIVA (173), TIULA (223), OLSSON (147), etc., que observan ascensos de esta glicoproteína en los tratamientos crónicos.

B.- Beta bloqueantes.

Varias drogas catiónicas tienen alta afinidad por unirse a diversas proteínas plasmáticas, mientras que es menor su afinidad por la albúmina. PIAFSKY (159,160) lo ha comprobado con el propanolol y ha sido confirmado por SCHNEIDER (195),

KEYLER (108) y SCOTT (197); este hecho tiene importantes implicaciones clínicas, pues el porcentaje de droga libre es inversamente proporcional a la concentración de la proteína, influenciando la cinética de la droga. Por su parte ORAVCOVA (148) ha comprobado que esta unión es estereoselectiva. La unión también ocurre con otros Beta-bloqueantes como el Nadolol (PATEL) (152).

C.- Anestésiscos.

PETESEN (156) ha estudiado la bupivacaína utilizado como analgésico epidural en obstetricia y PIAFSKY (159,160) la lidocaína, medicamentos ambos que se ligan a la alfa-1-GA, hecho que tiene importancia sobre todo en relación con el feto, pues al ser en éste las concentraciones menores la cantidad de droga libre es mucho mayor que en el adulto. Los datos han sido confirmados por DENSON (61).

D.- Hormonas.

La alfa-1-GA se úne también a algunas hormonas, así KERKAY (107) ha comprobado esta ligazón a los Delta-3-cetosteroides y progesterona.

E.- Otros.

La alfa-1-GA también se úne a otros muchos medicamentos. Así:

- Quinidina (FREMSTAD) (75)
- Dipiridamol (KOPITAR) (110)
- Imipramina (BORGA) (32)
- Mianserina (SHAMI) (199)
- Teofilina (BUSS) (40)
- Rifampicina (FEELY) (70)
- Amitriptilina (PIKE) (161,162)
- Disopiramida (PIKE) (161,162)
- Beperidil (ALBENGRES) (4)
- Cloroquina (WALKER) (236)

7.- ACCION ANTIVIRAL.

Se ha demostrado especialmente con el virus de la gripe y mediante las técnicas de inhibición de hemaglutinación de dicho virus (MAEDA) (123). Esta propiedad es común a otras glicoproteínas y en relación con la fracción de polisacáridos de estas proteínas frente a los azúcares de la membrana del virus. (WHITEHEAD) (248), (CAMPBELL) (44), (WINZLER) (253,254,255), (BARCLAY) (15).

Polímeros de la alfa-1-GA producen una reacción con el acetaldehido fuertemente inhibidora de algunas reacciones biológicas (MORAWIECKI) (135).

8.- ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y OTRAS PROTEINAS

A.- Inmunoglobulinas.

La similar estructura entre alfa-1-GA e inmunoglobulinas ha hecho emitir a BEZKOROVAINY (22,23) la hipótesis de que los estímulos y funciones son similares y que el hidrato de carbono marcaría las relaciones con los fenómenos autoinmunitarios.

B.- Marcadores tumorales.

Diversos estudios (OCHI) (146) han demostrado que la afa-1-GA es inmunológicamente similar al antígeno carcinoembrionario; al parecer éste es un precursor de PM elevado, aunque su composición en hidratos de carbono es diferente, (CEA: 40-75%; alfa-1-GA: 40-45%); la N-acetilglucosamina es elevada en ambas proteínas (10-30%) y la N-acetilgalactosamina muy baja. El contenido en ácido siálico es de 2-10% en el CEA y del

10% en la alfa-1-GA. El contenido en ácido glutámico y aspártico es grande en ambas proteínas y la metionina sólo está presente en trazas. La movilidad electroforética es diferente, alfa-1 para la glicoproteína ácida y beta para el CEA y los PM de 45.000 y 200.000 respectivamente.

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: VARIANTES

La alfa-1-GA es una proteína heterogénea. Por debajo de su punto isoeléctrico (pH: 2,7), o por encima de un pH de 2'9, se observa como una banda uniforme, incluso en la electroforesis en gel de almidón. A pH de 2'9 se deslindan hasta siete fracciones y ello debido a que el ácido neuramínico comienza a disociarse. Si se elimina la molécula de ácido siálico, y a pH 4'8, la alfa-1-GA se separa en dos subfracciones, una mayor, de movilidad lenta y otra menor, de movilidad rápida.

TOKITA (224) mediante electroforesis en gel de agar, utilizando buffer de acetato y neuraminidasa, comprueba tres variantes que denomina 1, 2 y 3.

SCHMID (193) en cincuenta y cuatro sujetos blancos normales y utilizando también gel de agar, obtiene cuatro tipos de patrones con 5, 6, 7 y 8 bandas, siendo su incidencia respectiva del 4%, 36%, 49% y 11%.

YAMAUCHI (258) empleando la cromatografía en celulosa DEAE y un solvente con alto contenido en urea, delimita cinco fracciones que numera del I al V y que difieren por su contenido en hidratos de carbono, pues la composición en aminoácidos es prácticamente la misma; de ello deduce que el polimorfismo y heterogeneidad de la alfa-1-GA se deben a las variaciones en el componente hidrocarbonado. LANGE (112), empleando también la cromatografía en celulosa DEAE, obtiene cuatro bandas.

El uso de técnicas más complejas y perfeccionadas (isoelectroenfoque, inmunofijación, etc.) ha permitido analizar diversos fenotipos (WEIDINGER) (244), (UMETSU) (230), y su aplicación al diagnóstico, así por ejemplo en las infecciones del lupus eritematoso sistémico (MACKIEWICZ) (122).

ALTLAND (6) empleando electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida ha demostrado, de forma muy nítida, los modelos de midroheterogeneidad tanto en estado de salud como en la enfermedad.

La electroforesis de zona (LANGLEY) (113) carece de utilidad en la cuantificación de la alfa-1-GA

siendo para ello más útiles la inmunodifusión radial de MANCINI (124), o la electroinmunodifusión de LAURELL (118), (FERRARI) (73), (BION) (26).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN CONDICIONES NORMALES

Como la mayoría de las proteínas plasmáticas, la alfa-1-GA tiene grandes oscilaciones en el curso de la vida. Diversos estudios lo han confirmado.

GEIGER (79) en un importante y amplio trabajo (CUADRO VII) comprueba concentraciones bajas en la sangre del cordón (0,25 g/l), hecho también observado por QUESADA (165). Durante los cuadro primeros meses oscila entre $0,47 \pm 0,49$ g/l y ya hasta los quince años de la vida se mantiene entre $0,62 \pm 0,78$ con mínimos cambios de uno a otro grupo de edad; entre los 15-45 años estas concentraciones siguen estables ($0,75 \pm 0,79$ g/l) y a partir de entonces se elevan, duplicándose a partir de los sesenta años (1,5 g/l) (CUADROS VIII, IX, X, XI).

Los estudios de STORIKO (217), WEEKE (241), HITZIG (95), AGOSTONI (3), WINKEL (252), LANDAAS (111), confirman estos datos.

Escaso relieve tienen las diferencias entre uno y otro sexo, aunque en el varón en los grupos de edad

comprendidos entre los 20-39 años y entre los 40-59 años, sí hay diferencias significativas en el sentido de una mayor concentración en el sexo masculino (CUADRO IX).

Especial interés tienen los cambios observados durante la gestación, con una tendencia generalizada al descenso en todo el embarazo (CHU) (49) (CUADRO XII). GANROT (77) también obtiene en gestantes concentraciones más bajas que en circunstancias normales, aunque ello no ha sido confirmado por HARAM (90) (CUADRO XIII).

C U A D R O VII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN NIÑOS DE 0-15 AÑOS (GEIGER)(79)

Grupos de edad	$\bar{x}$ SD	gr/l	Intervalo
Sangre del cordón	0,26 - 0,07	0,25	0,12-0,45
2-2 días	0,48 - 0,10	0,47	0,30-0,75
9 días a 2 meses	0,49 - 0,14	0,47	0,27-0,81
3-4 meses	0,50 - 0,13	0,49	0,29-0,80
5-6 meses	0,70 - 0,24	0,67	0,26-1,25
7-9 meses	0,71 - 0,20	0,68	0,40-1,18
10-12 meses	0,82 - 0,27	0,78	0,41-1,49
13-18 meses	0,69 - 0,18	0,66	0,41-1,06
19-24 meses	0,75 - 0,27	0,72	0,42-1,22
2-4 años	0,63 - 0,09	0,62	0,47-0,82
5-7 años	0,69 - 0,19	0,66	0,39-1,13
8-10 años	0,71 - 0,14	0,70	0,45-1,08
11-15 años	0,70 - 0,14	0,69	0,47-1,01

C U A D R O VIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN DIVERSAS EDADES (SUNDBLAD) (219)

GRUPO DE EDAD	Nº CASOS	ALFA-1-GA (mg/dl) media	RANGO (Intervalo)
Cordón umbilical	9	38	23-60
3 días	9	72	45-106
7 días	9	63	45-95
1 mes	16	36	8-62
1 año	16	83	42-179
3 años	16	65	33-105
Adultos	32	68	28-125

C U A D R O IX

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA SEGUN EDAD Y SEXO

Grupo de edad	Hombres $\bar{x} \pm$ SD	Mujeres $\bar{x} \pm$ SD	P
8-19	0,74 ± 0,227	0,70 ± 0,141	NS
20-39	0,82 ± 0,166	0,74 ± 0,183	0,025
40-59	0,87 ± 0,184	0,76 ± 0,220	0,025
60-69	0,84 ± 0,150	0,90 ± 0,240	NS

C U A D R O X

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN ADULTOS (HAFERKAMP) (83)

GRUPO DE EDAD	Nº CASOS	ALFA-1-GA g/l
15-25 años	15	0,75
26-45 años	26	0,79
46-60 años	20	0,90
61-91 años	32	1,51

C U A D R O XI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DATOS DIVERSOS DE LA LITERATURA

Autor	Media (g/l)	Variación
STORIKO (217)	0,90	0,7-11
WEEKE (241)	0,78	0,48-1,26
HITZIG (95)	-	0,55-1,40
WINKEL (252)	0,79	-
LANDAAS (111)	0,73	-
AGOSTONI (3)	0,89-0,24	-
GANROT (77)		
- Hombres:	116-23%	-
- Mujeres:	107-19%	

C U A D R O XII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN LA GESTACION (CHU) (49)

Grupo	nº	$\bar{x} \pm$ SD (g/l)	$\bar{x} \pm$ SEM (g/l)	P
Controles	18	0,62 ± 0,18	0,62 ± 0,04	
Trimestre 1º	10	0,56 ± 0,25	0,56 ± 0,08	0,317 (P < 0,50)
Trimestre 2º	14	0,55 ± 0,29	0,55 ± 0,08	0,317 (P < 0,50)
Trimestre 3º	70	0,51 ± 0,29	0,51 ± 0,04	0,05 (P < 0,10)
Post-partum	27	0,56 ± 0,24	0,56 ± 0,05	0,1 (P < 0,31)

C U A D R O XIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN LA GESTACION NORMAL

(HARAM) (90)

Semana	Nº casos	M	SD
8-11	17	0,72	0,21
12-15	19	0,63	0,14
16-19	20	0,56	0,12
20-23	21	0,54	0,13
24-27	24	0,55	0,15
28-29	16	0,58	0,19
30-31	25	0,59	0,16
32-33	20	0,59	0,17
34-35	23	0,61	0,14
36-37	24	0,65	0,21
38-39	19	0,57	0,14
40-41	9	0,58	0,24

Normal: 0,35 - 1,20 g/l.

C U A D R O XIV

SEMIOLOGIA DE LA ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA

ASCENSOS:

FISIOLOGICOS:

* Gestación
* Ejercicio físico

PATOLOGICOS:

* Malnutrición
* Nefropatías
* Enfermed.Inflamat.Intestinal
* Reumatismos
* Enfermedad de Behcet
* Tras cirugía
* Diabetes Mellitus
* Neoplasias Malignas
* Infecciones
* Necrosis: Infarto A.M.

DESCENSOS:

* Hepatopatías crónicas difusas

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y EJERCICIO FISICO

El ejercicio físico produce efectos inmediatos -por la hemoconcentración- y otros tardíos, quizás por la injuria que supone el stress.

HARALAMBIE (89) ha estudiado las modificaciones de las glicoproteínas tras ejercicio físico intenso, comprobando ascensos de las concentraciones de alfa-1-GA, con significación estadística, explicándolo como expresión del daño hístico. (CUADRO XIV).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y MALNUTRICION CRONICA

La alfa-1-GA, junto con otros reactantes biológicos, ha sido estudiada por SCHELP (189,190) en niños sanos y desnutridos con marasmo y Kwashiorkor, obteniendo concentraciones elevadas, lo que explican como una expresión del estado de bajas defensas -todos los niños presentaban síndrome diarréico- y de la reacción biológica protéica. Los pacientes en los que se normalizó el estado nutricional, también las concentraciones de alfa-1-GA se normalizaron hacia los 50 días del ingreso. (CUADRO XIV).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y NEFROPATIAS

Basándose en el comportamiento como reactantes biológico de fase aguda DOCCI (62,63,54) ha estudiado la alfa-1-GA en 54 pacientes con limitación de la función renal (insuficiencia renal compensada) y 98 pacientes, en fase terminal tratados con terapia dialítica. En el primer grupo la alfa-1-GA estaba elevada, existiendo una correlación positiva entre el logaritmo de la proteína en el suero y la concentración de creatinina. En el segundo grupo el ascenso de la alfa-1-GA era mucho mayor, sobre todo en los pacientes con creatinina mayor de 10 mg/dl, por lo que esta proteína, a pesar de tener un PM bajo (45.000 daltons) y eliminarse por vía renal, es un buen reactante biológico (DOCCI) (62,63,64), sin embargo ROLAN (180) teniendo en cuenta la vida media de ella -aproximadamente de 5 días- y su aclaramiento de 0,24 ml/min., llega a la conclusión de que el ascenso no es porque el mecanismo de eliminación disminuye, sino porque aumenta su producción.

El estudio en pacientes hemodializados aporta resultados dispares, pues mientras HENRIKSEN (93) en hemodializados crónicos, no encuentra diferencias en un intervalo de tres meses, DOCCI (62,63,64), analizando la proteína antes y después de la hemodiálisis, comprueba ascensos con significación estadística y no secundarios a la hiperlipemia, sino a la reacción biológica protéica.

También se ha estudiado la alfa-1-GA en el trasplante renal, encontrándola aumentada, (WEEKE) (239,240), siendo un parámetro útil para evaluar el rechazo precoz del injerto (WEEKE) (239,240), (MARONE) (126). (CUADRO XIV).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA
Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La evaluación de la actividad biológica de la colitis ulcerosa es uno de los puntos más controvertidos y actualmente en candelero. La VSG y la electroforesis de proteína no aportan datos definitivos.

Ya DEARING (59) en 1969 comprobó en 130 pacientes con colitis ulcerosa (sin enfermedad hepática asociada) que los valores de la alfa-1-GA se correlacionaban con los criterios clínicos de actividad, siendo las concentraciones las que se exponen en el CUADRO XV. La asociación de enfermedad hepática puede alterar estos datos en el sentido de deprimirlos. BUCKELL (39) estudia 11 proteínas para evaluar el grado de respuesta a la terapéutica, siendo, según este autor, la PCR y la alfa-1-GA las de mayor utilidad. Datos similares había obtenido COOKE (53) con el seromucoide y MARNER (125) y WEEKE (238) con el orosomucoide, quién para este último autor también tiene gran interés en la evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad de Crohn.

C U A D R O XV

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN LA COLITIS ULCEROSA

	nº	$\bar{x}$		DS
Controles	31	80,71	±	14,07
Colitis quiescente	25	95,20	±	18,10
Colitis ligeramente activa	38	120,66	±	23,08
Colitis moderadamente activa	34	203,76	±	45,21
Colitis severamente activa	33	387,00	±	68,73

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y REUMATISMOS

La evaluación de la actividad del "reumatismo cardíaco", desde WHUFMANN y MARKI (259) se ha basado en el análisis de la disproteinemia:

- Aceleración de la velocidad de sedimentación
- Aumento de las alfa 1, alfa 2 globulinas
- Presencia (positividad) de la PCR

Si a ello se une el ascenso de los títulos de ASLO (+250 U Todd), tenemos la denominada por dichos autores "disproteinemia cardiógena inflamatoria".

Para BACHMAN (13), esta evaluación es mucho más exacta y precoz con la determinación inmunoquímica de las diferentes fracciones protéicas, encontrando para la alfa-1-GA importantes ascensos (104 mg/dl), en relación con los controles (92 mg/dl). PAPPALARDO (151) extiende su aplicación al diagnóstico de actividad de otras enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, brotes flogósicos de las artrosis, gota, etc.)

Un hecho particular ha sido comunicado por SKOLDTAM (206) en artritis reumatoides activas sometidas a ayuno; el orosomucoide (al igual que otros reactantes) no se modifica, lo que hay que tener en cuenta en condiciones de vigilia.

En los últimos años los métodos de evaluación de la actividad inflamatoria en las enfermedades reumáticas se ha extendido a otros parámetros clínicos y analíticos (SCHTTENKIRCHNER) (188), considerando:

- Velocidad de sedimentación globular
- Hemoglobina
- Viscosidad plasmática
- Trombocitosis
- Proteínas de fase aguda
- Hierro
- Transferrina

Incluso LAPADULA (114) ha propuesto un perfil de enfermedad inflamatoria cuyos coeficientes de correlación con la VSG son:

- Alfa-1-anitripsina 4,63
- Alfa-1-glicoproteína ácida 10,45
- Fibrinógeno 2,90
- Ceruloplasmina 24,92
- Haptoglobina 2,87
- Proteína C reactiva 112,90

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN EL SINDROME DE BEHCET'S

En el síndrome de BEHCET con úlceras orales recurrentes se han estudiado los reactantes biológicos protéicos (LEHNER) (119), obteniendo elevaciones de la alfa-1-GA sobre todo en los casos con participación ocular por lo que se ha propuesto para el control evolutivo de la uveitis de Behcet. (CUADRO XIV).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y CIRUGIA

La injuria, daño, o lesión, producen un efecto característico sobre las proteínas plasmáticas; ya OWEN (150) señaló el aumento de la VSG, la hiperfibrinogenemia, el ascenso de las mucoproteínas, de la haptoglobina y ceruloplasmina y la aparición de la PCR, en cambio descendían la albúmina y transferrina.

Los estudios de CROCKSON (54) confirman los ascensos de las glicoproteínas, entre ellas de la alfa-1-GA. En esta elevación, intervendrían varios factores sobreañadidos, tales como la anestesia (SIMPSON) (204) y las infecciones complicantes (DOMINIONI) (65).

El mecanismo de liberación de estas proteínas no es bien conocido, aunque presumiblemente es multifactorial: stress, reacción inflamatoria, fenómenos hormonales, cambios osmóticos, etc., todos ellos conducirían a la liberación de substancias "kininas", estimulantes de la liberación. Pero además los fenómenos de vasodilatación y la acción tóxica de los anestésicos alteran

el turnover y la redistribución protéica.

A orden práctico, la alfa-1-GA tiene puntos comunes con la PCR, en relación con su cinética de liberación precoz (CROCKSON) (54), e incluso en los casos con complicaciones sépticas con fallo multiorgánico, tiene significación pronóstica, elevándose en menor cantía en los pacientes que fallecen que en los que sobreviven (DOMINIONI) (65), incluso FISCHER (74) la propone para el diagnóstico y monitorización de las complicaciones.

Aunque las concentraciones de esta proteína (también las de otras glicoproteínas) varían de unos a otros pacientes, la severidad del daño o de la intervención quirúrgica no parece que afecte a los cambios de este reactante biológico (COLLEY) (52). La herniorrafia, intervención quirúrgica en la que habitualmente no se administra sangre ni sueroterapia, las modificaciones de la alfa-1-GA pueden interpretarse como pura reacción a la cirugía (al igual que la biopsia ganglionar o la ligadura de venas varicosas). En orden a la cinética los ascensos se inician a las 6-7 horas de la incisión inicial.

POWANDA (163) ha revisado la importancia que tiene el ascenso de las proteínas plasmáticas en la curación de las heridas al facilitar materiales biosintéticos, precursores y sustratos energéticos, modular la respuesta inmune, organizar los elementos celulares y alinear las mallas de colágeno, al mismo tiempo que neutralizar substancias tóxicas, inhibir la invasión bacteriana, intervenir en el transporte de hormonas que en el caso de la alfa-1-GA tiene una amplia expresión.

También se producen modificaciones de las proteínas en las quemaduras, así NIEDWOROK (144) lo ha comprobado en 177 pacientes, estudiando 18 proteínas diferentes y en donde comprobó que la alfa-1-GA se correlacionaba con la extensión y grado de daño térmico sobre la piel.

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y HEMOPATIAS MALIGNAS

En las enfermedades malignas de la sangre CLEVE (50) ha obtenido resultados muy dispares, aunque por tratarse de una miscelánea y con muestra muy escasa y sin distinción de estadios no pueden sacarse conclusiones.

FEHER (71) en 27 pacientes con "linfogranuloma maligno" comprueba ascenso de varias glicoproteínas, pero especialmente de la alfa-1-GA y en estadios avanzados (III y IV).

ABEL (1) ha aislado en pacientes con enfermedad de Hodgkin, una proteína urinaria con las características inmunoquímicas de la alfa-1-GA.

H I P O T E S I S

D E

T R A B A J O

En los últimos años, con los importantes avances de la bioquímica, hay una tendencia generalizada al uso de técnicas simples e incruentas orientadas a alcanzar una mayor sensibilidad y especificidad sin interferencias de factores ajenos o desconocidos.

Esto, en la mayoría de los casos, es difícil de conseguir. La Velocidad de Sedimentación Globular se ha considerado durante muchos años el mejor índice de actividad biológica y para WALDESTROM, junto con el termómetro, es el mejor parámetro de enfermedad orgánica, pero sobre ella actúan múltiples factores, tanto plasmáticos -calcio, lipoproteínas y sobre todo proteínas-, y corpusculares -especialmente hematíes-, lo que ha hecho que en los últimos años se hayan levantado voces acerca de su abandono y la verdad y folklore de esta técnica diagnóstica.

Con los reactantes biológicos protéicos y entre ellos la alfa-1-Glicoproteína ácida, nos proponemos no sólo el diagnóstico de actividad biológica, sino también el intentar evaluar el estadio (extensión en las neoplasias), tamaño de la necrosis (infarto

agudo de miocardio), existencia o no de complicaciones (diabetes mellitus), etc.

Las glicoproteínas y entre ellas la alfa-1-GA tiene multiplicidad de funciones, lo que la hace acreedora de un estudio detenido -hasta ahora no realizado- por acción de diferentes noxas patógenas: inflamatorias (neumonías), necróticas (infarto agudo de miocardio), neoplásicas (carcinoma gástrico), metabólico-degenerativas (diabetes mellitus) y también su estudio en aquellas situaciones en que su lugar de síntesis está deteriorado como ocurre en las hepatopatías crónicas.

Por ello nos orientamos en el presente estudio a analizar el comportamiento de esta glicoproteína tras la acción de diferentes noxas patógenas y en diferentes estadios evolutivos a fín de introducirla en el diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades.

M A T E R I A L

Estudiamos doscientos diez sujetos de ambos sexos, distribuídos de la forma siguiente:

1.- Normales:

Utilizados como controles y en número de veinte. Diez pertenecían al sexo masculino y los diez restantes, al femenino. Todos eran adultos y sus edades comprendidas entre los 18-70 años, con una media de 55 años.

2.- Enfermos:

Totalizan un conjunto de ciento noventa pacientes que presentaban las enfermedades que a continuación se detallan:

- Infecciones pulmonares (neumonías)
- Neoplasias gástricas malignas (adenocarcinomas gástricos)
- Infarto agudo de miocardio
- Diabetes mellitus
- Cirrosis hepáticas

A.- Infecciones pulmonares (neumonías):

En número de catorce; once del sexo masculino y tres del femenino, la edad media fué de 67 años (rango 52-71 años).

B.- Neoplasias gástricas malignas (adenocarcinomas gástricos):

En número de cuarenta y en diferente estadio evolutivo (22 casos estadio I; 7 estadio II y 11 estadio III); la media de edad fué de 62 años (rango de 48-83 años), 28 eran varones y 12 mujeres.

C.- Infarto agudo de miocardio:

En número de diez, todos ellos seguidos evolutivamente, practicándose determinaciones en los 12 primeros días post-infarto. Todos los pacientes eran varones con una media de edad de 67 años (rango 50-73 años).

D.- Diabetes mellitus:

Formado po un amplio grupo de ochenta y un pacientes de los cuales once eran de tipo I y los setenta restantes de tipo II. Pertenecían al sexo femenino sesenta y al masculino veintiuno, siendo la edad media de 57 años (rango 12-79 años).

E.- Cirrosis hepáticas:

Constituído por un grupo de cuarenta y cuatro pacientes, siendo de etiología diferente (alcohólica, post-hepatítica y criptogénica); treinta eran hombres y catorce mujeres; la edad media fué de 49 años (rango 51-73 años).

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LOS ENFERMOS

A.- Neumonías.

Al diagnóstico de esta infección respiratoria se llegó ante un cuadro clínico sugerente, analítica con manifestaciones de tipo séptico e imagen radiográfica típica con zona de condensación global o segmentaria en la que existía el característico broncograma aéreo.

B.- Carcinoma gástrico.

El diagnóstico se hizo por la existencia de cuadro clínico compatible con estudio seriado radiográfico y/o endoscopia sugerente. En todos los casos hubo confirmación histopatológica (biopsia endoscópica operatoria).

Para la evaluación del grado de extensión seguimos los criterios del American Joint Committe for Cancer Stanging and End Results Reporting, el

cual deslinda:

- Estadio 0: tumoración que no llega a la serosa, sin células malignas en la línea de resección, los ganglios regionales no están afectados.
- Estadio I: es positivo uno de los tres criterios.
- Estadio II: son positivos dos criterios.
- Estadio III: existen los tres criterios.

C.- Infarto agudo de miocardio.

Para la catalogación diagnóstica utilizamos criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos, incluyendo las enzimas de necrosis muscular (GOT,LDH,alfa-HBD,CPK y fracción MB de la CPK).

D.- Diabetes mellitus.

El diagnóstico se basó en el estudio del metabolismo hidrocarbonado tanto clínico como analítico: hiperglucemia, glucosuria, test de sobrecarga oral patológico, estado de control de la diabetes mediante la determinación de la hemoglobina glicosilada y la fructosamina.

Como criterios de clasificación de la diabetes aceptamos los del Comité de Expertos de la OMS en su segundo informe sobre la diabetes mellitus, según el cual se distinguen:

a.- Diabetes mellitus tipo I o IDDM (insulin dependent diabetes mellitus), caracterizada por su inicio generalmente brusco y antes de los 30 años, tendencia a la cetosis, ausencia de obesidad y evidencia, en su etiología, de fenómenos autoinmunes.

b.- Diabetes mellitus tipo II o NIDDM (no insulin dependent diabetes mellitus), que suele iniciarse después de los 40 años de forma progresiva, no hay tendencia a la cetosis, frecuentemente se acompaña de obesidad.

Los criterios acerca del tratamiento son obvios de indicar y para la catalogación de las complicaciones vasculares incluímos la existencia de microangiopatía (reinopatía diabética, isquemias distales, etc.) o macroangiopatía actual o secular (cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular periférica, accidentes vasculares del encéfalo, etc.) En todos los pacientes se realizó estudio del patrón lipoproteíco.

E.- Cirrosis hepáticas.

Al diagnóstico de cirrosis hepática se llegó por criterios mixtos: clínicos, bioquímicos e instrumentales, y en los casos que estaba indicado mediante el estudio anátomo-patológico.

En el estudio se incluía el análisis hematológico y de la hemostasia, pruebas bioquímicas e instrumentales, incluyendo la determinación de enzimas de citolisis y colostasis, electroforesis de proteínas, bilirrubina y fracciones, y tests serológicos (marcadores de la hepatitis B). Para deslindar los distintos tipos etiológicos aplicamos criterios clínicos y analíticos: antecedentes de etilismo, de hepatitis (confirmados por la positividad de marcadores) y el estudio de algunas posibles causas metabólicas de cirrosis (hemocromatosis, porfiria hepato-cutánea tarda, enfermedad de Wilson, déficit en alfa-1-antitripsina, etc.)

En la evaluación del grado de afectación funcional también aplicamos criterios clínicos, evaluación de la existencia o no de encefalopatía por la presencia de factor hepático, tumor, alteraciones mentales, presencia de ondas trifásicas en el electroencefalograma y la alteración de algunos test analíticos, especialmente los orientados hacia la función sintética del hígado:

- Descenso de la actividad de protrombina (< 70%)
- Descenso de la actividad de la colinesterasa sérica
- Disminución de la albúmina (< 3 g/dl)
- Descenso de la antitrombina III (< 20 mg/dl en concentración) o del 65% en actividad funcional.

M E T O D O S

Las proteínas totales se determinaron por el método del biuret de WEICHSELBAUN (242), mediante espectrofotometría en el Spectronic 70.

La electroforesis de proteínas se realizó utilizando como soporte acetato de celulosa (celogel), según métodos habituales, realizándose la lectura en un Auto Scanner Quick Quant II.

Para la determinación de alfa-1-glicoproteína ácida empleamos un método simple y, en nuestras manos, de suficiente precisión, tal es la inmunodifusión radial según MANCINI (124), utilizando placas M-Partigen y suero humano standar. Ambos materiales nos fueron suministrados por la casa Boehringwerke.

Los sueros problemas se ensayaron sin dilución, los patrones se diluyeron al 1/8, 1/4, 1/2 y 1/1.

La lectura del halo de difusión siempre se realizó a las cuarenta y ocho horas mediante una regla especialmente diseñada para tal fín.

Las concentraciones de alfa-1-GA se calcularon en una computadora Hispano Olivetti 101 con programa magnético.

En cada placa se calcula la línea de regresión de las concentraciones patrones en abcisas, frente al cuadrado de los diámetros en ordenadas, resultando una recta con coeficientes de correlación que oscilan siempre, de una placa a otra, alrededor de 0,99. Se averigua la ecuación de la recta y, a partir de ella, se calculan los valores de los sueros problemas.

R E S U L T A D O S

C U A D R O XVI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: NORMALES

nº	ALFA-1-GA mg/dl
1	109
2	75
3	49
4	59
5	80
6	45
7	63
8	49
9	45
10	57
11	66
12	66
13	45
14	49
15	59
16	67
17	90
18	83
19	75
20	63

C U A D R O XVII

N E U M O N I A S

Nº	Siglas	Hematocrito	VSG 1ªh	VSG 2ªh	alfa-1-GA
1	F.P.J.	60	6	14	147
2	J.J.F.	48	25	60	152
3	A.F.R.	44	72	102	200
4	A.C.J.	56	10	22	174
5	F.F.A.	45	106	114	122
6	A.R.P.	58	10	22	163
7	F.I.U.	46	42	94	158
8	F.M.G.	42	76	110	168
9	P.S.G.	50	20	62	100
10	A.F.L.	46	94	108	204
11	E.P.V.	40	80	106	208
12	C.E.F.	42	60	96	105
13	A.M.G.	46	80	110	110
14	J.J.F.	44	100	120	110

C U A D R O XVIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: ADENOCARCINOMAS GASTRICOS

(Estadio I)

nº	Siglas	Estadio	alfa-1-GA (mg/dl)
2	J.R.C.	I	127
3	F.M.M.	I	132
4	J.G.S.	I	147
5	A.S.R.	I	152
6	H.G.M.	I	132
10	J.G.B.	I	122
11	J R.G.	I	137
18	A.V.M.	I	77
19	I.R.G.	I	43
21	A.A.R.	I	86
24	V.F.M.	I	27
25	J.M.C.	I	69
26	E.A.A.	I	65
27	F.C.V.	I	108
29	A.O.V.	I	227
30	J.M.M.	I	33
31	A.N.M.	I	94
35	A.M.R.	I	147
37	J.P.R.	I	252
38	M.V.R.	I	152
39	M.N.G.	I	77
40	C.S.L.	I	69

C U A D R O XIX

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: ADENOCARCINOMAS GASTRICOS

(Estadio II)

Nº	Siglas	Estadio	alfa-1-GA (mg/dl)
7	M.M.S.	II	132
8	J.M.R.	II	158
12	A.S.G.	II	50
14	F.C.V.	II	122
28	J.F.P.	II	233
33	A.M.M.	II	58
36	A.B.S.	II	174

C U A D R O XX

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: ADENOCARCINOMAS GASTRICOS

(Estadio III)

Nº	Siglas	Estadio	alfa-1-GA (mg/dl)
1	J.J.O.	III	197
9	J.S.C.	III	158
13	M.D.A.	III	208
15	F.O.C.	III	208
16	D.M.C.	III	82
17	J.P.M.	III	73
20	A.I.A.	III	99
22	J.J.M.	III	122
23	F.C.C.	III	179
32	J.R.L.	III	221
34	A.C.G.	III	163

C U A D R O XXI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

(IAM I) Días 1º-2º	(IAM II) Días 3º-6º	(IAM III) Días 7º-12º
117	246	259
98	158	272
90	142	179
137	113	274
202	214	272
85	158	152
132	142	185
117	122	137
108	259	280
191	280	280

C U A D R O XXII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: DIABETES MELLITUS TIPO I

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
1	46
2	75
3	179
4	85
5	164
6	60
7	260
8	260
9	64
10	92
11	302

C U A D R O XXIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: DIABETES MELLITUS TIPO II

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
1	144
2	192
3	115
4	72
5	210
6	149
7	130
8	116
9	134
10	115
11	391
12	129
13	189
14	186
15	291

C U A D R O XXIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: DIABETES MELLITUS TIPO II

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
16	351
17	97
18	256
19	122
20	129
21	96
22	350
23	331
24	80
25	192
26	68
27	244
28	150
29	227
30	219

C U A D R O XXIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: DIABETES MELLITUS TIPO II

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
31	195
32	122
33	109
34	135
35	170
36	102
37	144
38	212
39	160
40	252
41	55
42	148
43	325
44	368
45	102

C U A D R O XXIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: DIABETES MELLITUS TIPO II

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
46	72
47	112
48	75
49	168
50	71
51	260
52	213
53	166
54	195
55	187
56	185
57	227
58	101
59	150
60	136

C U A D R O XXIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: DIABETES MELLITUS TIPO II

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
61	72
62	88
63	130
64	222
65	161
66	174
67	299
68	190
69	122
70	196

C U A D R O XXIV

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS (Tto. con dieta)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
12-II	129
17-II	97
21-II	96
23-II	331
31-II	195
37-II	144
38-II	212
39-II	160
54-II	195
55-II	187
56-II	185
58-II	101
59-II	150

C U A D R O XXV

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS (Tto. con antidiabéticos orales)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
20-II	129
22-II	350
24-II	80
25-II	192
26-II	68
28-II	150
29-II	227
30-II	219
32-II	122
33-II	109
36-II	102
40-II	252
41-II	55
42-II	148
46-II	72

C U A D R O XXV

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS (Tto. con antidiabéticos orales)

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
60-II	136
61-II	72
62-II	88
63-II	130
64-II	222
65-II	161
66-II	174
68-II	190
69-II	122
70-II	196

C U A D R O XXVI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS (Tto. con insulina)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
1-I	46
2-I	75
3-I	179
4-I	85
5-I	164
6-I	60
7-I	260
8-I	260
9-I	64
10-I	92
11-I	302

C U A D R O XXVI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS (Tto. con insulina)

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
1-II	144
2-II	192
3-II	115
4-II	72
5-II	210
6-II	149
7-II	130
8-II	116
9-II	134
10-II	115
11-II	391
13-II	189
14-II	186

C U A D R O XXVI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS (Tto. con insulina)

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
15-II	291
16-II	351
18-II	256
19-II	122
27-II	244
34-II	135
35-II	170
43-II	324
44-II	368
45-II	102
47-II	112
48-II	75
49-II	168

C U A D R O XXVI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS (Tto. con insulina)

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
50-II	71
51-II	260
52-II	213
53-II	166
57-II	227
67-II	299

C U A D R O XXVII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS SIN VASCULOPATIA

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
1-I	46
2-I	75
4-I	85
6-I	60
7-I	260
8-I	260
9-I	64
10-I	92
11-I	302
34-II	135
36-II	102
45-II	102
46-II	72
47-II	112
48-II	75

C U A D R O XXVII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS SIN VASCULOPATIA

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
49-II	168
50-II	71
51-II	260
52-II	213
53-II	166
54-II	195
55-II	187
56-II	185
57-II	227
58-II	101
59-II	150
60-II	136

C U A D R O XXVII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS SIN VASCULOPATIA

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
61-II	72
62-II	88
63-II	130
64-II	222
65-II	161
66-II	174
67-II	299
68-II	190
69-II	122
70-II	196

C U A D R O XXVIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS CON VASCULOPATIA

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
3-I	179
5-I	164
1-II	144
2-II	192
3-II	115
4-II	72
5-II	210
6-II	149
7-II	130
8-II	116
9-II	134
10-II	115
11-II	391
12-II	129

C U A D R O XXVIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS CON VASCULOPATIA

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
13-II	189
14-II	186
15-II	291
16-II	351
17-II	97
18-II	256
19-II	122
20-II	129
21-II	96
22-II	350
23-II	331
24-II	80
25-II	192

C U A D R O XXVIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS CON VASCULOPATIA

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
26-II	68
27-II	244
28-II	150
29-II	227
30-II	219
31-II	195
32-II	122
33-II	109
35-II	170
37-II	144
38-II	212
39-II	160

C U A D R O XXVIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA:

DIABETES MELLITUS CON VASCULOPATIA

(Continuación)

nº	Alfa-1-GA mg/dl.
40-II	252
41-II	55
42-II	148
43-II	324
44-II	368

C U A D R O XXIX

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: CIRROSIS ALCOHOLICAS

nº	Siglas	alfa-1-GA mg/dl
1	P.P.O.	21
2	J.P.O.	31
3	H.J.K.	39
4	O.U.I.	83
5	M.L.K.	86
6	A.R.C.	29
7	A.M.M.	11
8	J.P.L.	90
9	J.R.F.	51
10	P.L.L.	75
11	L.L.R.	92
12	A.A.G.	66
13	J.A.S.	53
14	M.R.R.	28
15	A.S.D.	74
16	B.L.J.	63
17	A.F.J.	27
18	J.J.A.	38
19	P.C.H.	38
20	M.H.J.	50

C U A D R O XXX

ALFA-1-GLICOPFOTEINA ACIDA: CIRROSIS POSHEPATITIS

nº	Siglas	alfa-1-GA mg/dl
35	L.L.L.	23
36	J.F.B.	25
37	A.S.D.	110
38	O.O.T.	28
39	J.I.M.	77
40	A.D.H.	58
41	G.U.T.	42
42	F.R.T.	85
43	J.V.N.	73
44	A.F.L.	96

C U A D R O XXXI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: CIRROSIS CRIPTOGENICAS

nº	Siglas	alfa-1-GA mg/dl
21	A.A.B.	19
22	B.H.G.	65
23	A.R.J.	65
24	J.R.T.	33
25	A.S.V.	55
26	C.F.H.	58
27	M.B.B.	66
28	F.P.P.	72
29	F.U.L.	71
30	F.M.G.	97
31	E.G.G.	94
32	M.H.C.	38
33	A.L.R.	18
34	M.R.F.	92

C U A D R O XXXII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: CIRROSIS HEPATICAS COMPENSADAS

Tipo	alfa-1-GA mg/dl
Alcohólico	83
"	86
"	90
"	75
"	92
"	53
"	74
"	63
"	27
"	38
Criptogénicas	65
"	55
"	72
"	71
"	97
"	94
"	92
Pòst-hepatitis	110
"	77
"	85
"	96

C U A D R O XXXIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: CIRROSIS HEPATICAS DESCOMPENSADAS

Tipo	alfa-1-GA mg/dl
Alcohólico	21
"	31
"	39
"	29
"	11
"	51
"	66
"	28
"	38
"	50
Criptogénicas	19
"	65
"	33
"	58
"	66
"	38
"	18
Pòst-hepatitis	23
"	25
"	28
"	58
"	42
"	73

E S T U D I O E S T A D I S T I C O

C U A D R O XXXIV

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: NEUMONIAS

	NORMALES	NEUMONIAS
$\bar{x}$	64,7	151,50
DS	16,9	37,52
EE	3,8	10,43
n	20	14

P < 0,001

C U A D R O XXXV

ALFA-1-GLICOPROTLINA ACIDA EN ADENOCARCINOMAS GASTRICOS: ESTUDIO ESTADISTICO

	NORMALES	ADENOCARCINOMAS GASTRICOS
$\bar{x}$	64,7	127,8
DS	16,9	58,9
EE	3,8	9,3
n	20	40

$P < 0,001$

C U A D R O XXXVI

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN ADENOCARCINOMAS GASTRICOS SEGUN ESTADIO: ESTUDIO ESTADISTICO

	NORMALES	ADENOCARCINOMAS GASTRICOS		
		Estadio I	Estadio II	Estadio III
$\bar{x}$	64,7	112,5	132,4	155,5
DS	16,9	56,8	64,5	53,5
EE	3,8	12,1	24,4	16,1
n	20	22	7	11

1 - 2	P	< 0,05
1 - 3	P	< 0,05
1 - 4	P	< 0,01
2 - 3	P	NS
2 - 4	P	NS
3 - 4	P	NS

C U A D R O XXXVII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

	Normales	IAM 1	IAM 2	IAM 3
$\bar{x}$	64,7	127,7	183,4	229
DS	16,9	39,9	60,8	58,3
EE	3,8	13,3	20,2	19,4
n	20	10	10	10

Normales	-	IAM 1	:	$P < 0,0001$
Normales	-	IAM 2	:	$P < 0,0001$
Normales	-	IAM 3	:	$P < 0,0001$
IAM 1	-	IAM 2	:	$P < 0,01$
IAM 1	-	IAM 3	:	$P < 0,0001$
IAM 2	-	IAM 3	:	P NS

C U A D R O XXXVIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN LA DIABETES MELLITUS: ESTUDIO ESTADISTICO

	Normales	Diabetes mellitus
$\bar{x}$	64,7	168,3
DS	16,9	81,0
EE	3,8	9,0
n	20	81

1 - 2 $P < 0,001$

C U A D R O XXXIX

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN DIABETES MELLITUS TIPO I Y TIPO II

	Normales	Diabetes Tipo I	Diabetes Tipo II
$\bar{x}$	64,7	144,3	172
DS	16,9	93,5	79
EE	3,8	28,2	9,4
n	20	11	70

1 - 2	P < 0,05
1 - 3	P < 0,01
2 - 3	P NS

C U A D R O XL

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA EN DIABETES MELLITUS SEGUN ESTADO VASCULAR

	Normales	Diabetes mellitus con vasculopatía	Diabetes mellitus sin vasculopatía
$\bar{x}$	64,7	174,4	157,3
DS	16,9	81,8	79,4
EE	3,8	12,3	13,1
n	20	44	37

1 - 2	$P < 0,01$
1 - 3	$P < 0,01$
2 - 3	P NS

C U A D R O XLI

ALFA-1-GLICOPROTEINA EN DIABETES MELLITUS SEGUN EL TIPO DE TRATAMIENTO

	Normales	Diabetes mellitus Tto: dieta	Diabetes mellitus Tto: ant. orales	Diabetes mellitus Tto: insulina
$\bar{x}$	64,7	187,2	159,2	167,8
DS	16,9	78,1	64,4	90,4
EE	3,8	21,7	12,9	13,8
n	20	13	25	43

1 - 2	$P < 0,01$
1 - 3	$P < 0,01$
1 - 4	$P < 0,01$
2 - 3	P NS
2 - 4	P NS
3 - 4	P NS

C U A D R O XLII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: CIRROSIS HEPATICAS SEGUN ETIOLOGIA

	NORMALES	CIRROSIS ALCOHOLICAS	CIRROSIS CRIPTOGENICAS	CIRROSIS POSHEPATITIS
$\bar{x}$	64,7	52,3	61,7	63,2
DS	16,9	25	31,3	27,3
EE	3,8	5,6	9,9	7,1
n	20	20	14	10

1 - 2	:	P	NS
1 - 3	:	P	NS
1 - 4	:	P	NS
2 - 3	:	P	NS
2 - 4	:	P	NS
3 - 4	:	P	NS

C U A D R O XLIII

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA: CIRROSIS HEPATICAS SEGUN ESTADO FUNCIONAL

	NORMALES	CIRROSIS COMPENSADAS	CIRROSIS DESCOMPENSADAS
$\bar{x}$	64,7	75,9	39,6
DS	16,9	20,5	18,0
EE	3,8	4,5	3,8
n	20	21	23

---

1 - 2 : P NS

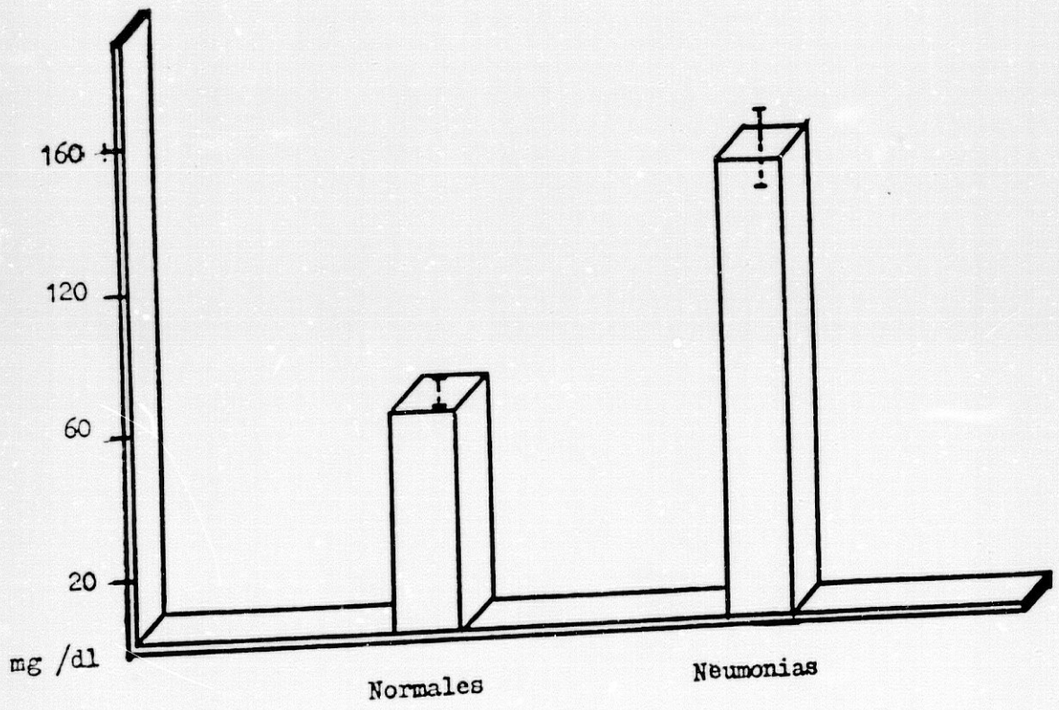
1 - 3 : P $<$ 0,01

2 - 3 : P $<$ 0,01

G R A F I C A S

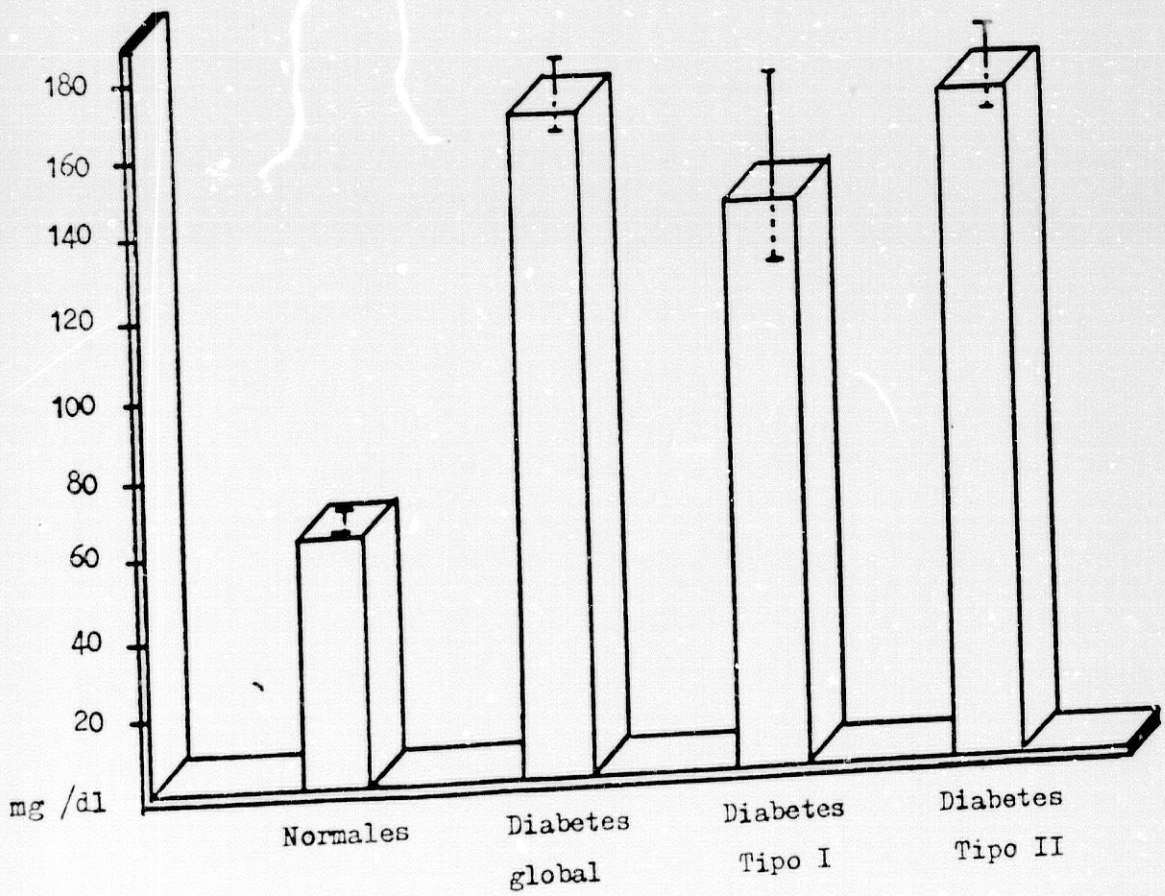
α_1 GLICOPROTEINA ACIDA

NEUMONIAS



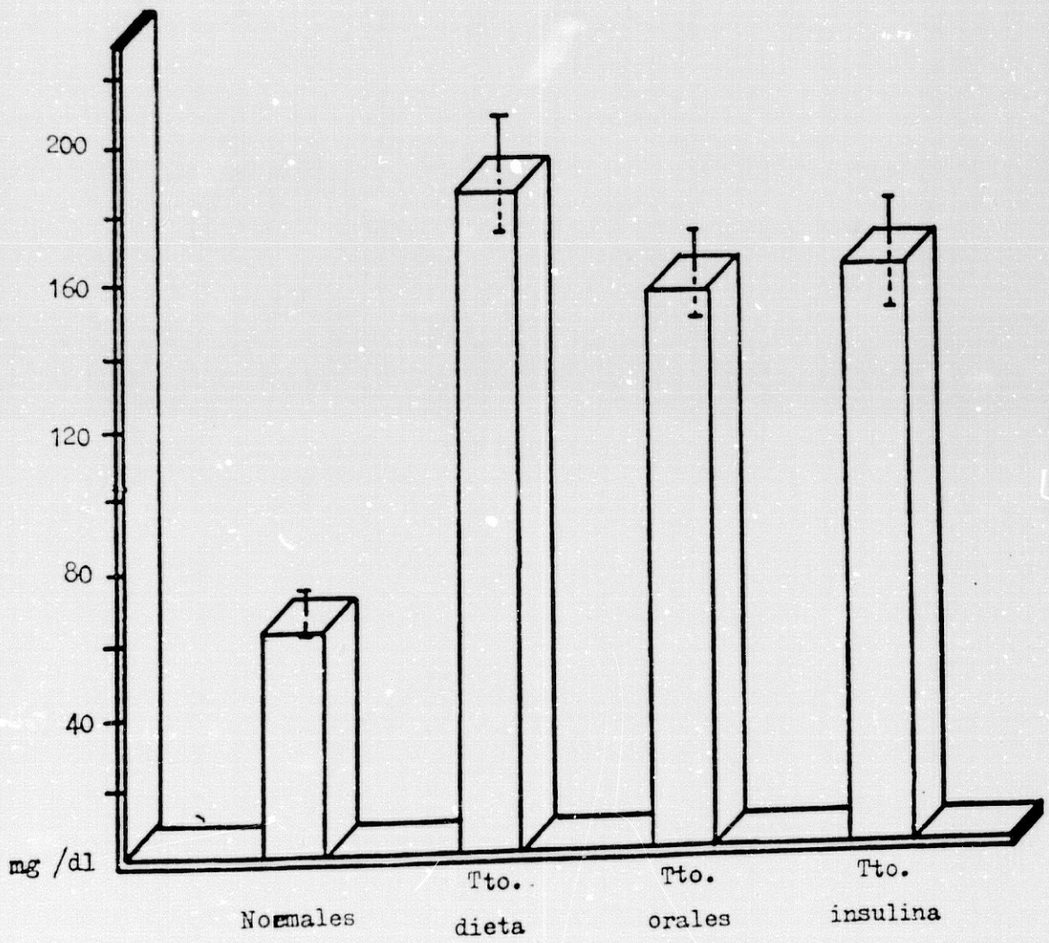
α_1 GLICOPROTEINA ACIDA

DIABETES MELLITUS



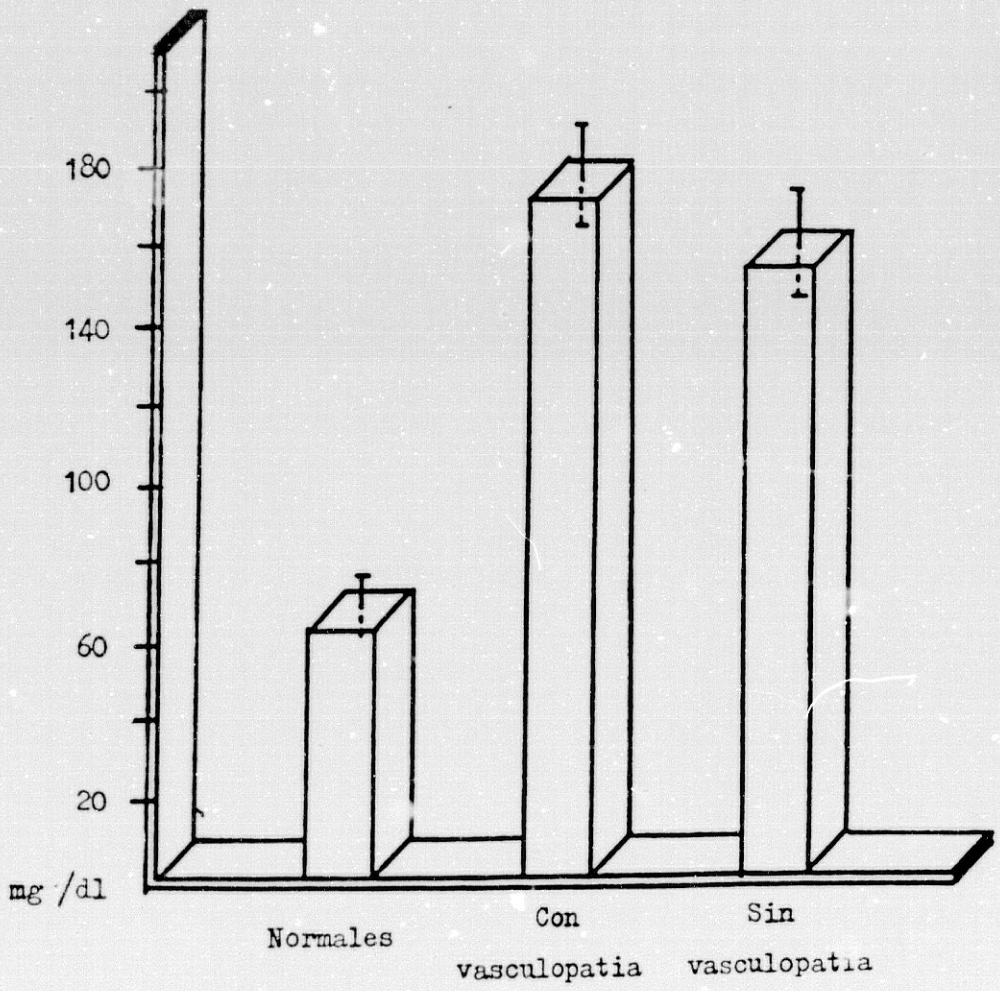
α_1 GLICOPROTEINA ACIDA

SEGUN TRATAMIENTO



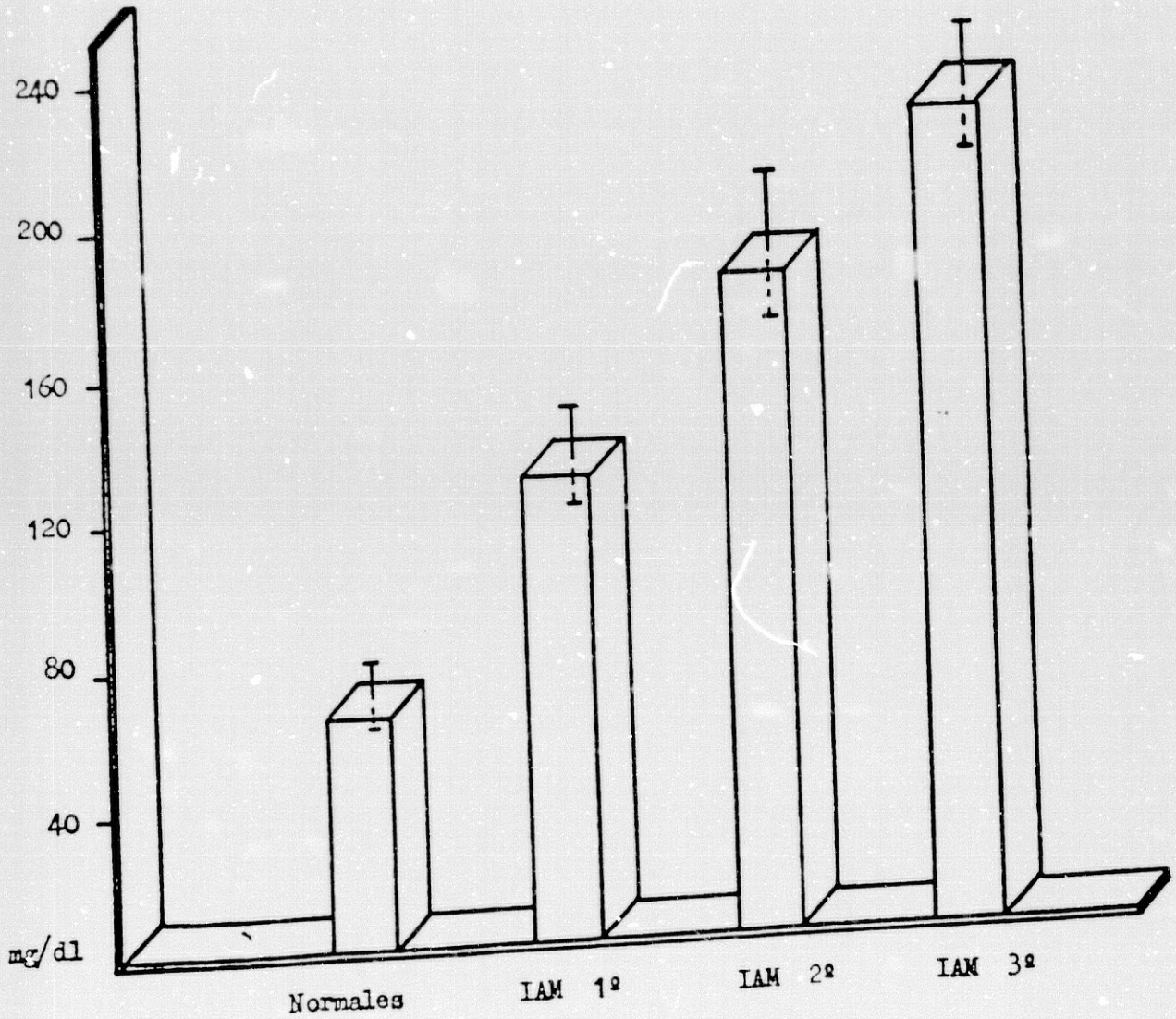
α_1 GLICOPROTEINA ACIDA

SEGUN ENF. VASCULAR



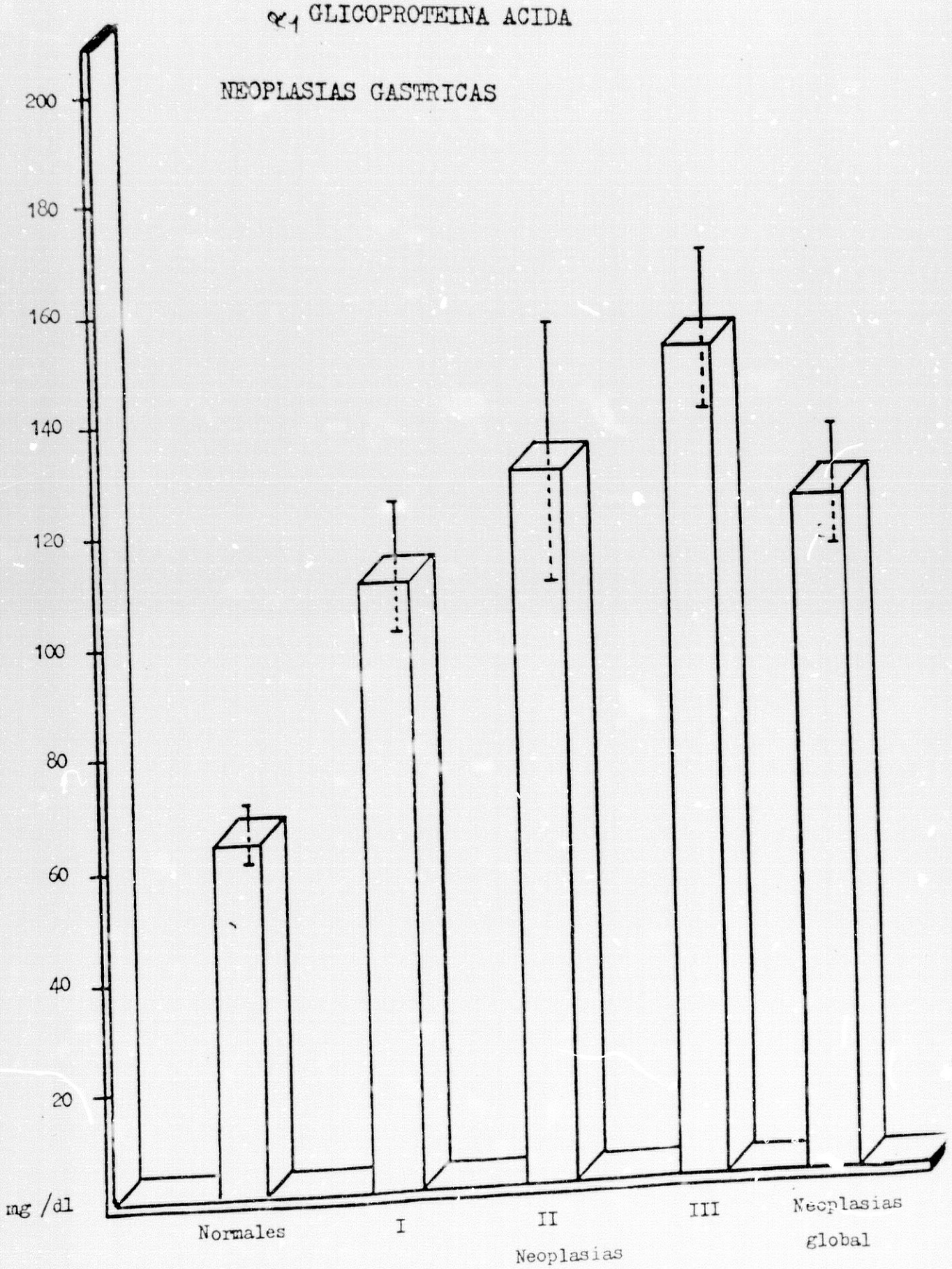
α_1 GLICOPROTEINA ACIDA

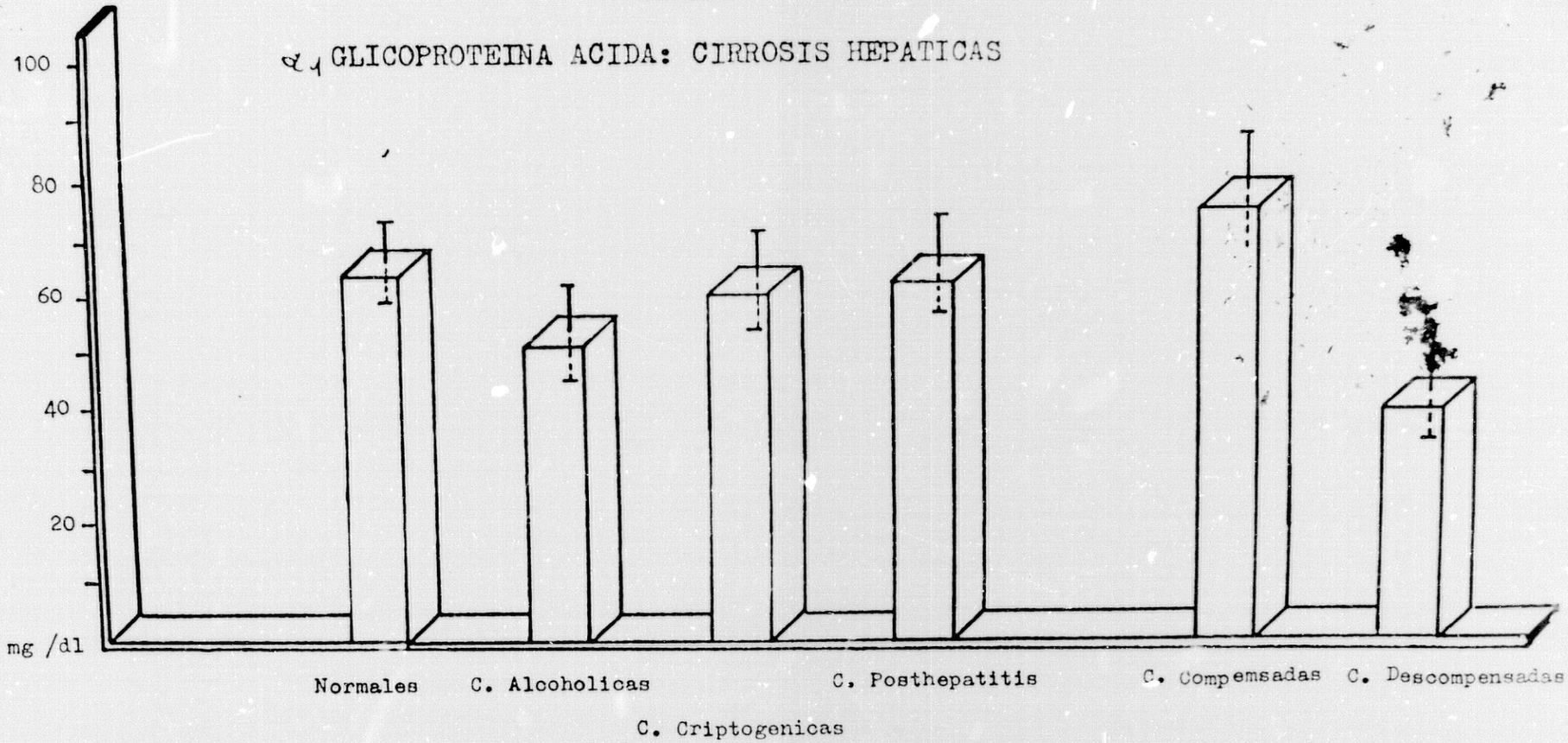
INFARTO AGUDO MIOCARDIO



α_1 GLICOPROTEINA ACIDA

NEOPLASIAS GASTRICAS




α1 GLICOPROTEINA ACIDA: CIRROSIS HEPATICAS
100
80
60
40
20
mg /dl
Normales
C. Alcoholicas
C. Criptogenicas
C. Posthepatitis
C. Compemsadas
C. Descompensadas

C O M E N T A R I O S

Y

D I S C U S I O N

ALFA-1-GLICOPROTEINA EN NORMALES

Basándonos en la diversidad de datos existentes en la literatura, dadas las múltiples metódicas utilizadas, nos planteamos establecer nuestro grupo de controles normales a fín de trabajar con datos propios. Evidentemente los cambios máximos se encuentran en los grupos de población que se salen de nuestro propósito de trabajo, ya que excluímos recién nacidos y niños en los que se han comprobado concentraciones más bajas que en los adultos (QUESADA) (165), (GEIGER) (79), y también las mujeres gestantes en las que se ha demostrado un importante descenso (CHU)(49), (HARAM)(90).

Estudiamos veinte personas de ambos sexos, diez hombres y diez mujeres, según se expone en el CUADRO XVI, estando sus edades comprendidas entre los 21 y 60 años. En ellas se había excluído la existencia de enfermedad por la historia clínica y exploraciones analíticas elementales, tampoco tomaban ningún tipo de medicación.

Inicialmente deslindamos para el análisis estadístico según sexo, pero al no encontrar diferencias significativas agrupamos a los veinte casos en un sólo conjunto.

La media obtenida fué de 64,7±3,8 mg/dl, concentraciones similares a las obtenidas por SUNDBLAD (219) en adultos y algo inferiores a las de STORIKO (217), WEEKE (241), WINKEL (252), LANDAAS (111), AGOSTONI (3).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA E INFECCIONES

Aunque el uso diagnóstico de la alfa-1-GA se extiende a todo tipo de infecciones, tiene especial indicación en dos situaciones:

A.- En fase neonatal, en la que el diagnóstico debe ser inmediato y con muestras muy pequeñas; por ello aunque es inespecífico, el ascenso del orosomucoide (junto con el de la PCR) es uno de los parámetros más fieles de infección neonatal. (GOTCH)(82), (SANN)(184), (BOICHOT)(30), (RAICHVARG)(166), (HANSEL)(87), (VANLIEFERINGHEN)(231), (PRESSAC)(164), (ENGLER)(68), (BIENVENU)(25), (PHILIP)(157), (ISAACS)(100).
Incluso WILLARD (250) afirma que la dosificación de las "proteínas de inflamación" de cinética rápida (PCR y orosomucoide) es el medio más fiel y cómodo para diagnosticar la inflamación en fases iniciales, y que en el recién nacido, al no existir transferencia placentaria de estas proteínas, les confiere un especial interés en el díagnóstico de la infección neonatal.

En adultos, el empleo de la dosificación de la alfa-1-GA, ha tenido menor difusión. GANROT (78) utiliza tres modelos de inflamación: amigdalar, meningoencefálica y gripal (influencia A), comprobando que la primera, es la de mejor pronóstico, aunque la reacción inflamatoria es más acentuada, los ascensos del orosomucoide (también los de la haptoglobina, alfa-1-antitripsina, alfa-1-antiquimotripsina y fibrinógeno) son mayores. BOSTIAN (33), también comprueba estos ascensos en voluntarios expuestos a infección por el salmonella tiphi y HEDSTROM (91) en pacientes con osteomielitis crónica estafilocócica, siendo en este caso un buen parámetro pronóstico y diagnóstico, para el control de las recidivas.

B.- En la gestación. Durante el embarazo, por intervención hormonal, la alfa-1-GA no se modifica, elevándose sus concentraciones en los casos de infección sobreañadida. Ello tiene gran interés, pues otros parámetros (VSG, alfa-1 y alfa-2-globulinas, etc.) sufren considerables modificaciones en el embarazo normal.

La VSG es el dato analítico por excelencia para la evaluación de la reacción biológica protéica desde que en 1913 FAHRAEUS (69) la describió por primera vez como test diagnóstico de embarazo y WESTERGREEN la aplicó en Medicina Interna en 1917 como diagnóstico de la enfermedad tuberculosa. En palabras de WALDESTROM (235) la VSG junto con el termómetro, han sido los dos principales "instrumentos" en la evaluación de las enfermedades orgánicas.

En los últimos años se están levantando voces encaminadas hacia el abandono de esta determinación analítica (BOTTIGER)(34) e incluso se habla de ella con términos jocosos como "la verdad y folklore de la VSG".

Es paradógico que con esta determinación bioquímica quizá una de las que más trabajos se han realizado, continúa siendo un misterio en sus mecanismos íntimos y, aunque conocemos la intervención de factores corpusculares (número de hematíes, forma y tamaño, etc.) y otros de tipo plasmático (proteínas, calcio, lípidos, etc.) es aún enigmático la intervención intrínseca de cada uno de estos factores.

Precisamente por el hecho de la multiplicidad de elementos contribuyentes, hacen dificultosa, en ocasiones, la interpretación de los resultados, así la normalidad de la VSG en las enfermedades que cursan con ascenso del valor hematocrito, modificaciones en anemias con alteraciones en la membrana (esferocitosis, acantocitosis, etc.), la normalidad en algunas hemopatías malignas como la leucemia linfoide crónica, etc.

Todo ello ha orientado hacia la determinación de proteínas -fracciones proteínas- mediante estudios electroforéticos, y aún mejor mediante la cuantificación de proteínas puras, como, en el caso que nos ocupa, la alfa-1-glicoproteína ácida, reactante biológico protéico de composición y estructura química conocida, así como los factores fisiológicos (gestación) y patológicos (inflamación, necrosis, etc.) que la modifican.

Nuestro grupo de infecciones está formado por catorce pacientes diagnosticados de neumonía bacteriana (CUADRO XVII) y a los que junto a las exploraciones hematológicas y bioquímicas habituales (hemograma, VSG, recuento

y fórmula leucocitaria, etc.) determinamos la alfa-1-GA.

Mientras que la VSG fué normal en tres casos y con ligeras elevaciones en otros dos, precisamente coincidiendo en ascensos más o menos acentuados del hematocrito (pacientes con bronconeumopatías crónica obstructiva que ingresaron con sobre-infección bacteriana), la alfa-1-GA estuvo incrementada en todos los casos, rango 100±208 mg/dl, siendo la media de 151,50±10,43 mg/dl, mientras que la concentración en los veinte controles normales fué de 64,7±3,8 mg/dl, siendo el estudio estadístico altamente significativo $P < 0,001$. (CUADRO XXXIV).

La utilidad clínica de la alfa-1-GA en el diagnóstico de los procesos infecciosos es grande, quizá hasta ahora, como todo lo relativo a los reactantes biológicos protéicos, el interés se centra en desentrañar los factores condicionantes de su liberación bien a partir de las células propiamente enfermas o de las células contribuyentes (macrófagos, etc.): prostaglandinas, interleukinas, mediador endógeno leucocitario, etc.; lo que actualmente es motivo de trabajos de investigación.

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y NEOPLASIAS MALIGNAS

Son muy numerosos los estudios acerca del comportamiento de las glicoproteínas, mucoproteínas y seromucoide (como hexosas, hexosamina, ácido siálico, tirosina) en las neoplasias malignas, tema que se sale del contenido de nuestro trabajo, por lo que sólo mencionaremos algunos de los datos de mayor relieve.

El estudio de la alfa-1-GA es mucho más pobre, aunque ha abarcado tanto al suero como a otros fluídos biológicos, tales como el jugo gástrico en los casos de neoplasias malignas de estómago (RAPP)(163), (LUDWIG)(121), etc. Incluso se ha estudiado con fines diagnósticos la microheterogeneidad de esta glicoproteína con fines diferenciales (HANSEN)(88), (HAKIN)(84).

Es preceptivo el análisis de la literatura previamente a comentar nuestros resultados.

CLEVE (50) en un estudio pionero sobre una miscelánea de patología, estudia un grupo de neoplasias malignas, destacando 32 casos de carcinomas gástricos en los que obtiene una media de 202 mg/dl, pero con rangos

muy dispares comprendidos entre 37-340 mg/dl. MULLER (139) en 1968 estudió varios tipos de neoplasias malignas (pulmonares, gástricas, etc.) en número escaso y sin tipicar estadios, encontrando en todas ellas ascenso de la concentración en relación con el grupo control de normales, lo que interpreta como un mecanismo de "reacción uniforme" ante diversos cuadros patológicos.

SNYDER (207) en un grupo misceláneo de neoplasias obtiene concentraciones más altas 255-41 mg/dl, que en los controles 102-4 mg/dl. En neoplasias mamarias ROBERTS (175) llega a la conclusión que la alfa-1-GA es un índice de diseminación del cáncer mamario, siendo producida en el hígado como respuesta a la neoplasia, y que incluso en las pacientes con enfermedad diseminada o con respuesta a las terapeúticas médicas, tienen concentraciones más bajas y mayor supervivencia. El autor especula acerca de que algún factor de la neoplasia, activaría la fucosa del orosomucoide, por su parte TURNER (227), estudiando las concentraciones de fucosa y ácido siálico, al mismo tiempo que la alfa-1-GA (y otros reactantes biológicos), llega a

la conclusión de que todos se elevan, aunque de forma variable, pues mientras que el ácido siálico es expresión del índice de respuesta, la fucosa lo hace proporcionalmente a la extensión del tumor y la alfa-1-GA que contiene ambos elementos en diferente proporción, se modifica de acuerdo con la participación de cada uno de ellos.

SILVER (202) en melanomas malignos encuentra ascensos tanto mayores cuanto mayor es el grado de extensión, así del 3% en estadio I, del 8% en estadio II y del 64% en el III, relacionando este aumento de concentración con las sialilglicoproteínas de la membrana.

GERSON (80) en niños con neuroblastomas también confirma estos ascensos y su normalización tras la curación o remisión con cirugía o irradiación.

YAP (258) en sarcomas óseos y de partes blandas, estudiados evolutivamente (ocho casos) confirma estos ascensos del seromucoide (también de otros reactantes biológicos), aunque no comprueba correlaciones valorables para el control evolutivo ya que los ascensos máximos se presentaron en los casos con derrame en cavidades serosas (pleura y peritoneo).

Por su parte CALDANI (41), basándose en la acción "inmunológica" de la alfa-1-GA y también de la prealbúmina (además de su interés en la evaluación del estado nutricional, aboga por la importancia del cociente orosomucoide/prealbúmina como índice pronóstico). Así en los pacientes con cociente igual o inferior a 6 la supervivencia al año fué mucho mayor que los que lo tenían por encima de 6. Incluso CALDANI (42) defiende que esta relación establece conexiones entre el tumor y el huésped (el orosomucoide aumenta y la prealbúmina disminuye) y no, en cambio, con el grado de extensión de la enfermedad. BASKIES (16) lo ha demostrado mediante test "in vivo" e "in vitro" (reactividad linfocitaria frente a fitohemaglutinina, test de hipersensibilidad cutánea, etc.)

En el cáncer de colon MILFORD WARD (130) utiliza para su monitorización el CEA y los reactantes biológicos protéicos (haptoglobina,alfa-1-antitripsina,alfa-1-glicoproteína ácida y prealbúmina). Teniendo en cuenta que el 5-10% de los carcinomas de colon no son posibles de diagnosticar en un primer examen radiológico, dicho autor defiende la determinación de estas pro-

teínas, aunque su especificidad sea baja (se modifican ante otras muchas injurias) pueden poner en la pista en los casos de alteraciones no explicadas por otros mecanismos y en los casos intervenidos, la combinación de estos reactantes con el CEA es ideal para el control de las recidivas y/o el desarrollo de las metástasis. DURDEY (66) también en cáncer de colon observa concentraciones más bajas, en los casos de tumor localizado que generalizado.

En la literatura internacional sólo conocemos, tras una búsqueda exhaustiva, dos trabajos en carcinomas gástricos, el de RASHID (169) y el de MUÑOZ NAVAS (140). El primero indica que la supervivencia media fué mayor en los casos que tenían las proteínas normales que los que cursaban con proteínas elevadas, aunque hay una serie de factores sobreañadidos en relación con la edad, tipo histopatológico, etc; por su parte MUÑOZ, comprueba ascensos tanto en los sujetos con carcinoma localizado como generalizado (con metástasis hepáticas) indicando que serían los factores de necrosis tumoral los causantes de dicho ascenso.

En nuestra investigación hemos estudiado cuarenta pacientes diagnosticados de carcinoma gástrico. (CUADROS XVIII, XIX y XX).

Las edades estaban comprendidas entre 32 y 83 años, diez pacientes pertenecían al sexo femenino y los treinta restantes al masculino.

Las concentraciones medias de orosomucoide en las neoplasias gástricas tuvieron un rango entre 27 y 233 mg/dl, siendo la media de $127,8 \pm 9,3$ mg/dl, mucho más elevadas que las de los controles normales, cuya media fué de $64,7 \pm 3,8$ mg/dl, siendo la $P < 0,001$ muy significativa. (CUADRO XXXV).

También realizamos un análisis estadístico de acuerdo con el grado de extensión tumoral, las medias en los diferentes estadios fueron:

- Estadio I: $112,5 \pm 12,1$ mg/dl
- Estadio II: $132,4 \pm 24,4$ mg/dl
- Estadio III: $155,5 \pm 16,1$ mg/dl

Aunque las concentraciones medias fueron aumentando conforme mayor era el grado de extensión tumoral, no hubo diferencias significativas entre los diferentes estadios, pero sí, en cambio, con el grupo control de normales (CUADRO XXXVI), de que deducimos que carece de utilidad en el diagnóstico de enfermedad local, loco-regional o generalizada, aunque está aumentada en todos los estadios, incluso en los casos de enfermedad local ($P<0,05$).

Nuestros datos coinciden, sólo en parte, con los apartados por RASHID (169) y MUÑOZ NAVAS (140).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA E INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Durante muchos años se han utilizado como parámetros biológicos en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM), la elevación de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), el ascenso del número de leucocitos y la positividad de la proteína C reactiva (PCR), siendo tanto ésta como la VSG, expresión de modificaciones del espectro seroproteíco, pero careciendo todos ellos de especificidad, y en el caso de la VSG sus modificaciones son tardías, por ello ha quedado relagada a un orden secundario cuando en 1956 KARMEN, LADUE y WROBLESKI (256) introdujeron en clínica la determinación de las transaminasas y ulteriormente el empleo de enzimas de cinética y vida media más prolongada tales como la LDH y alfa-HBD (láctico deshidrogenasa y alfa-hidroxibutinato deshidrogenasa) y de otras más expecíficas como la creatín kinasa (CK) y sobre todo su isoenzima o fracción MB.

Los estudios de los reactantes biológicos proteícos

en el sentido que actualmente se les asigna tienen una rica bibliografía en el IAM. (CUADRO XLIV).
Los principales aspectos radican, por una parte, en sus mecanismos de producción y liberación, de mucho mayor interés para el investigador que para el clínico, actualmente bien aclarados, como se expuso en la parte general, en cuanto a la fuente de origen -el hígado-, y no tan claros en cuanto a sus mecanismos de liberación (con liberación de kininas, interleukinas, prostaglandinas, etc.) y por otra parte, en cuanto a su cinética y aplicaciones al diagnóstico clínico.

En la mayoría de los estudios, se pone de relieve que la alfa-1-GA es un buen reactante biológico, aunque su ascenso máximo es tardío (4-10 días), ocurre de forma muy importante (CUADRO XXXVII) y como todas las proteínas "reactantes biológicos" carece de especificidad, aunque tiene buena sensibilidad, pudiendo evaluar las recidivas, la existencia de complicaciones e incluso el pronóstico. (CHAPELLE) (47).

C U A D R O XLIV

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA
EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Autor	Año	Intensidad ascenso	Días máximo ascenso
BACHMANN (12)	1968	+++	10
MULLER (139)	1968	++	-
AGOSTONI (3)	1970	++	8-10
SNYDER (209)	1975	++	10
SCHERER (191)	1975	++	6-10
SMITH (211)	1977	++	5-10
CHAPELLE (47)	1981	++	4-8
VOULGARI (234)	1982	+	6-10
STUBBE (218)	1982	+++	5-10
R. CUARTERO (177)	1984	+++	4-5
ADAMS (2)	1984	+++	6-8
RYMER (182)	1984		1-9

En nuestra serie de diez pacientes con infarto agudo de miocardio, aunque escasa en número, es muy uniforme en los resultados. (CUADRO XXI).

En todos los pacientes se realizó estudio evolutivo, practicándose diez determinaciones en los doce primeros días post-infarto.

Comprobamos ascensos del orosomucoide en las primeras 24-48 horas (IAM-I), que oscilaron entre 85-202 mg/dl, incrementos que fueron mucho más importantes entre los días 3º-6º (IAM-II) 113-280 mg/dl y que seguían todavía más elevados entre los días 7º-12º (IAM-III) 137-280 mg/dl.

Es interesante consignar que los pacientes mantuvieron concentraciones elevadas durante los días en que practicaron las determinaciones (doce primeros días) cuando había desaparecido la corriente de lesión del ECG y se habían normalizado las enzimas de necrosis miocárdica (GOT, alfa-HBD, CPK, CPK-MB), por lo que el orosomucoide carece de utilidad en la evaluación de la extensión del IAM y tampoco tiene validez en relación con el levantamiento del paciente, hecho explicable por la circunstancia de que esta proteína evalúa la respuesta orgánica frente a la necrosis.

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y DIABETES MELLITUS

Si el confusionismo terminológico es grande en las cirrosis hepáticas, mucho mayor lo es aún en la diabetes mellitus. De ello deriva la imposibilidad de establecer análisis comparativos, no sólo por la diversidad de las muestras, sino también por las diferentes técnicas y glicoproteínas determinadas, siendo muy escasos los estudios centrados exclusivamente en el orosomucoide (alfa-1-glicoproteína ácida).

WEIDEN (243) estudiando el seromucoide (hexosamina) en 32 diabéticos, encuentra elevaciones, aunque con gran disparidad de resultados, muchos de ellos superponibles con los normales, aunque los pacientes también presentaban diversos tipos de complicaciones. JONSSON (104) en 70 diabéticos, analizando el comportamiento de lípidos, proteínas y glicoproteínas no comprueba modificaciones entre los diferentes parámetros, aunque las concentraciones más altas de seromucoide las presentaban los diabéticos con complicaciones. A iguales resultados llega LUBETZKI (120), estudiando

el seromucoide como ácido siálico, pues sólo los que tenían microangiopatía presentaban complicaciones más altas que los normales.

Las mucoproteínas no tienen ningún valor diagnóstico en las diabetes mellitus. (CAMERINI-DAVALOS)(43), (FERNANDEZ CRUZ)(72).

La mayoría de los autores han comprobado que el aumento de las glicoproteínas es mucho mayor en los diabéticos con angiopatía (BERMAN)(20), (TORNBLON)(225), (ANDREANI)(9), y en los que siguen terapia insulínica.(STARY)(215), (ROSELUND)(181), (VILLAR ORTIZ)(233), (RODRIGUEZ PIÑERO)(179).

Los trabajos sobre alfa-1-GA, como ya hemos señalado, son escasos. EASTON (67) comprueba elevaciones en los casos de cetoacidosis diabética y CLEVE (51) en diabéticos con y sin angiopatía. Entre nosotros RODRIGUEZ CUARTERO (176) observa ascenso en todos los grupos de diabéticos (infantiles y adultos), tuvieran ϕ no complicaciones cardiovasculares y siguieran o no tratamiento insulínico.

Pero si complejos son los factores complicantes, mucho mayor aún es el mecanismo de esta síntesis

y liberación aumentadas. Efectivamente el orosomucoide es un reactante biológico proteíco positivo y como tal se modifica ante diversas noxas patógenas (infecciones, necrosis hísticas, neoplasias, etc.) y ello merced a la acción de diversas substancias -factor leucocitario, prostaglandinas, interleukinas, etc.- BERRY (21) ha demostrado en ratas diabéticas y con el empleo de ^{3}H-leucina y ^{14}C-glucosamina, que se incorporan a las glicoproteínas y, por tanto, se utilizan como "marcadores" ya que la síntesis hepática está descendida, por lo que debe haber alguna otra vía metabólica en el control de las glicoproteínas y que el aumento de las enzimas "sialil-transferasas" (SPIRO)(212,213,214) en capilares, puede ser el "primuns movens" de todas las anomalías.

De acuerdo con todo lo revisado, el problema del orosomucoide (y en general de las glicoproteínas) es extremadamente complicado, teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de la enfermedad diabética en la que participan todos los principios inmediatos: hidrocarbonados, lípidos, proteínas, glicoproteínas

y que cuando la enfermedad diabética "da la cara", haciendo su aparición clínica, la lesión histopatológica ya está instaurada (SIPESTEIN)(205), (BLODWORTH)(29), (DAYSOG)(58) y que una de las lesiones fundamentales es el depósito de glicoproteínas -material PAS positivo- en la membrana basal.

En segundo término, el ascenso de las glicoproteínas se presenta asociado al de las lipoproteínas. Las hiper-beta e hiper-prebeta cursan con aumentos del seromucoide sea o no el paciente diabético.

Finalmente y como factores coadyuvantes intervienen la frecuente asociación de complicaciones infecciosas y la administración crónica de la medicación antidiabética oral y/o insulínica.

Nuestro trabajo se ha centrado en una importante casuística de enfermos diabéticos: ochenta y uno, cuyos resultados se exponen en los CUADROS XXII y XXIII.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad diabética en cuanto a la etiopatogenia, complicaciones y formas de tratamiento, además de analizar los resultados globales, de acuerdo con RODRIGUEZ CUARTERO (176) hemos seguido criterios a fín de realizar el estudio

estadístico, según el tipo de diabetes, la existencia o no de complicaciones y el tipo de tratamiento que seguían los enfermos. (CUADROS XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII).

Las concentraciones de alfa-1-GA en el pool global de diabéticos fué de 168,3±9 mg/dl, valor mucho más alto que el obtenido para los controles normales de 64,7±3,8 mg/dl, siendo $P < 0,001$, muy significativa. De lo que se deduce que en la enfermedad diabética existe, sea del tipo que fuere, con o sin complicaciones, e independientemente del tratamiento seguido, una alteración del metabolismo de las glicoproteínas séricas, las cuales aumentan. (CUADRO XXXVIII).

Subdividiendo la diabetes en Tipos I y II, las concentraciones de la alfa-1-GA fueron respectivamente de 144,3±28,2 mg/dl y de 172±9,4 mg/dl, concentraciones algo más altas en las diabetes tipo II, aunque el análisis estadístico entre ambos tipos de diabetes careció de significancia y sí, en cambio, la hubo en relación con el grupo de controles normales, siendo $P < 0,05$ en el Tipo I y $P < 0,01$ en el Tipo II. (CUADRO XXXIX).

De acuerdo con ello la alteración de las glicoproteínas es más acentuada en los pacientes con diabetes mellitus tipo II que en el tipo I, aunque el hecho de tener de este último tipo sólo once casos nos hace ser cautos a la hora de emitir conclusiones definitivas.

Otro aspecto de fundamental importancia, dada la intervención de las glicoproteínas en la génesis de la angiopatía diabética y el depósito de este material en la pared de los vasos, datos confirmados tanto experimentalmente como en humanos, fué el análisis de la alfa-1-GA en diabéticos según tuvieran o no manifestaciones clínicas de angiopatía (macro y/o microangiopatía).

Obtuvimos concentraciones más altas del orosomucoide en diabéticos con angiopatía: $174,4 \pm 12,3$ mg/dl que en los que no la presentaban $157,3 \pm 13,1$ mg/dl, aunque el análisis estadístico careció, entre ambos grupos, de significancia, no en cambio en relación con los normales ($P<0,01$). (CUADRO XLI).

Estos resultados coinciden con los de BERMAN (20), TORNBLON (225) y ANDREANI (9) en relación con las

glicoproteínas globales y con los de CLEVE (51) específicamente con el orosomucoide. Por su parte BERRY (21) todas estas alteraciones las implica como secundarias a modificaciones de las sialiltransferasas y así lo ha demostrado experimentalmente en ratas.

Finalmente también estudiamos la concentración del orosomucoide en diabéticos, atendiendo al tratamiento que seguían, no encontramos diferencias significativas entre los que hacían medicación o sólo dieta, así estos últimos tenían una concentración de $187,2 \pm 21,7$ mg/dl y los que tomaban antidiabéticos orales -glibenclamida- $159,2 \pm 12,9$ mg/dl, mientras que a los que se les administraba insulina (NPH, lenta o semilenta) fué de $167,8 \pm 13,8$ mg/dl. Sí en cambio lo hubo de todos los grupos en relación con los controles normales $P < 0,01$, de lo que se deduce que el tratamiento no modifica el comportamiento del orosomucoide en la diabetes mellitus, hecho discrepante con los datos de STARY (215), ROSELUND (181), VILLAR ORTIZ (233), RODRIGUEZ PIÑERO (179), aunque estos estudian las glicoproteínas totales, encontrando mayores concentraciones en los pacientes que seguían tratamiento con insulina. (CUADRO XL).

ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA Y HEPATOPATIAS

Antes de entrar propiamente en el tema, conviene precisar la cuestión semántica acerca de los vocablos seromucoide y orosomucoide o alfa-1-glicoproteína ácida.

El seromucoide es un conjunto de proteínas que según WINZLER (253,254) está definido por tener más del 4 por 100 de hexosamina, por su solubilidad en ácido perclórico se denomina también fracción perclorosoluble. Constituye el 1-1,5% de las proteínas totales y el 9% de las glicoproteínas. Entre nosotros ha sido muy bien estudiado en sus aspectos bioquímicos y clínicos por INFANTE MIRANDA (99), SANCHEZ AGESTA (183), MORELL OCAÑA (138), MORA LARA (133,134) y PELAEZ REDONDO (153), quienes han insistido acerca de su valor en el diagnóstico en las hepatopatías. También RODRIGUEZ CUARTERO (178) en un conjunto de cirrosis hepáticas de diversa índole llega a la conclusión de una tendencia generalizada al descenso, excepto en los casos con infección sobreañadida o con el

antecedente de hemorragia aguda actual o reciente; grupo aparte lo constituyen las cirrosis biliares en las que está aumentado.

El descenso del seromucoide en las hepatopatías se ha interpretado como un fracaso de la función sintética del parénquima hepático.

La alfa-1-GA u orosomucoide, es una proteína del complejo seromucoide, complejo glicoproteíco con unas cualidades físico-químicas e inmunológicas peculiares. Su estudio en las hepatopatías no se ha prodigado en la literatura. WOLLHEIM (255) ya señaló que en los casos de hemihepatectomía se produce un descenso precoz de la mayoría de las proteínas (albúmina, orosomucoide, haptoglobina, fibrinógeno, etc), aunque en los días siguientes hay un rápido ascenso -reacción de fase aguda-, en cambio las inmunoglobulinas, tras una ligera y precoz depresión, presentan un ascenso considerable, estos hechos ponen las bases experimentales de la síntesis hepática de proteínas.

En hepatitis agudas KINDMARK (109) no detecta alteraciones en las concentraciones de esta proteína y en cirrosis hepáticas HALLEN (85) observa unos valores

subnormales, al igual que ocurre con la haptoglobina, tanto en las cirrosis alcohólicas como en las de tipo criptogénico. JOELSSON (103) no encuentra, en cambio, alteraciones con significación estadística y PERIER (155) ha analizado el valor discriminante entre haptoglobina y orosomucoide, entre la enfermedad alcohólica hepática y la cirrosis alcohólica. Por otra parte CARLSON (45) indica que en las hepatopatías con esteatosis el orosomucoide está elevado, hecho imputable a las lesiones producidas por el etanol. Entre nosostros RODRIGUEZ CUARTERO (178) tampoco encuentra diferencias de comportamiento en ningún tipo de cirrosis en relación con los controles normales. AMIGUET (7) en 105 pacientes cirróticos de diversa etiología obtiene descensos en todos los grupos, lo que interpreta como dato de interés para la evaluación de la función sintética del hígado.

La disparidad de resultados, hasta cierto punto lógica, hay que enmarcarla en los diferentes criterios de clasificación. Hay que tener presente que el comportamiento de la alfa-1-GA es independiente de la etiología de la cirrosis. Pero sí está íntimamente relacionado

con el estado funcional de dicha hepatopatía -evaluación de la función proteíno sintética- aunque hay una serie de factores, tales como las infecciones, hemorragias, neoplasias, etc, que actúan como noxas estimulantes de la síntesis (reacción biológica proteíca). Por todo ello en nuestro estudio, el planteamiento analítico lo hicimos atendiendo a tres factores:

-Etiología

-Afectación funcional (evaluada por otros datos de biosíntesis, tales como albúmina, tiempo de protrombina, antitrombina III, colinesterasa, etc.)

-Patología sobreañadida.

Estudiamos 44 pacientes diagnosticados de cirrosis hepática; de acuerdo con los antecedentes y estudios serológicos se clasificaron en los siguientes grupos:

1.- Cirrosis alcohólicas. 20 casos. (CUADRO XXIX).
2.- Cirrosis posthepatitis. 10 casos. (CUADRO XXX).
3.- Cirrosis criptogénicas. 14 casos. (CUADRO XXXI).

En todos ellos se llegó a un diagnóstico de certeza por las pruebas clínicas, analíticas, instrumentales y estudio histopatológico en los enfermos que estaba indicado.

La aplicación del test de la t de Student para los diferentes grupos de cirrosis y en relación con el grupo control de normales no evidenció la existencia de diferencias significativas, así los resultados fueron. (CUADRO XLII).

Normales	$64,7 \pm 3,8$ mg/dl	(rango 45-109)
C.Alcohólicas	$52,3 \pm 5,6$ mg/dl	(rango 21-92)
C.Posthepatitis	$63,2 \pm 7,1$ mg/dl	(rango 25-110)
C.Criptogénicas	$61,7 \pm 9,9$ mg/dl	(rango 19-105)

La separación, atendiendo a criterios funcionales, basados fundamentalmente en parámetros bioquímicos de síntesis hepática, tales como la concentración de albúmina sérica y la determinación de la actividad de protrombina, nos hizo posible deslindar dos grupos:

A.- Cirrosis compensadas: 21 casos (CUADRO XXXII).
   a) Albúmina 3 g/dl
   b) A. Protrombina $<$ 70%

B.- Cirrosis descompensadas: 23 casos (CUADRO XXXIII).
   a) Albúmina 3 g/dl
   b) A. Protrombina $<$ 70%

El análisis estadístico entre ambos tipos de cirrosis, según criterio funcional y en relación con los controles normales se expone en el CUADRO XLIII. De acuerdo con ello no hubo diferencias con significancia estadística entre los controles normales $64,7 \pm 3,8$ mg/dl y las cirrosis compensadas $75,9 \pm 4,5$ mg/dl y sí con las descompensadas $39,6 \pm 3,8$ mg/dl, siendo la $P < 0,01$, igualmente fué significativa la relación entre ambos

tipos de cirrosis $P < 0,01$

De acuerdo con nuestros datos que coinciden sólo en parte con los señalados en la literatura (RODRIGUEZ CUARTERO)(178), (AMIGUET)(7), la alfa-1-GA carece de interés en el diagnóstico de la etiología de la cirrosis, pero tiene gran utilidad en la evaluación funcional de la capacidad sintética del hígado, descendiendo, con significación estadística en los casos descompensados que tenían también albúmina y protrombina disminuídas, siempre y cuando no existieran enfermedades complicantes (infecciosas, neoplásicas, etc.) o complicaciones propias de la cirrosis (hemorragia digestiva, etc.) pues en estos casos, como reactante biológico que es, se ha indicado aumentos importantes y así pudimos comprobar en tres de nuestros casos cuyas concentraciones fueron de 112, 105 y 142 mg/dl.

MURRAY LYEON (142) en sus trabajos indica que la alfa-1-GA asciende en la hepatitis crónica activa, igualmente asciende en la hemocromatosis, cirrosis biliar primaria y obstrucción extrahepática; por su parte PERIER (155) en la enfermedad hepática alcohólica distingue dos tipos de comportamiento, en los

casos de disminución funcional moderada, como reactante de fase aguda, se eleva tras la ingesta alcohólica, mientras que en los casos de déficit funcional severo no hay modificaciones. Este hecho también fué indicado por BARAHONA (14) e IBARRA (97), indica su posible utilidad como test diagnóstico en la enfermedad hepática alcohólica.

C O N C L U S I O N E S

1ª.- La alfa-1-glicoproteína ácida u orosomucoide es una proteína de migración electroforética alfa-1 con multiplicidad de funciones y que se comporta como "reactante biológico proteíco".

2ª.- El estudio de la concentración sérica de esta glicoproteína tiene interés en el diagnóstico de los procesos inflamatorios, neoplásicos y necróticos (infarto agudo de miocardio).

3ª.- En las inflamaciones agudas se eleva sin interferencias con las modificaciones del hematocrito como ocurre en las neumopatías crónicas.

4ª.- En las neoplasias malignas aumenta la concentración sérica, aunque carece de validez para la evaluación de la extensión tumoral.

5ª.- En el infarto agudo de miocardio, prototipo de necrosis aguda, la alfa-1-glicoproteína ácida asciende precozmente (primeras 24 horas), alcanza su acmé al 3º-4º días, tendiendo hacia la normalización hacia el décimo día.

6ª.- En la diabetes mellitus aumenta la concentración sérica independientemente del tipo de diabetes, de la existencia o no de complicaciones vasculares y del tipo de tratamiento seguido (dieta, antidiabéticos orales o insulina).

7ª.- En las cirrosis hepáticas la concentración sérica es menor que en los normales, adquiriendo valor con significación estadística en las cirrosis descompensadas por lo que puede utilizarse, excluídas las complicaciones, en la evaluación funcional hepática.

B I B L I O G R A F I A

1.- ABEL,C.A. and GOOD,T.A.
Isolation of an Acid Alfa-1-Glycoprotein from the Urine of a Patient with Hodgkin's Disease. Clin. Chim. Acta, 1966; 14, 802-806

2.- ADAMS,C.;RONCATO,M.;RYMER,J.C. et al.
Profile biologique au cours de l'insuffisance coronaire aigüe: Etude de la myoglobinémie, des enzymes et des protéines inflammatoires. Sem. Hôp. 1984; 60, 525-528

3.- AGOSTONI,A.;VERGANI,C.;STABILINI,R. et al.
Immunochemical quantitation of acute phase reactive proteins in myocardial infarction. Amer. Heart. J. 1970; 80, 313-318

4.- ALBENGRES,E.;URIEN,S.;POGNAT,J.F. et al.
Multiple binding of bepridil in human blood. Pharmacology, 1984; 28, 139-149

5.- ALBIN,R.J.;GONDER,M.J. and SOANES,W.A.
Serum proteins in prostatic cancer. I Relationship between clinical stage and level.
J. Urology, 1973; 110, 238-241

6.- ALTLAND,K.;ROEDER,TH.;JAKIN,H.M. et al.
Demostration of Alfa-1-Glycoprotein (orosomucoid) by double one dimensional slab gel electrophoresis: Evidence for intra- and interindividual variability of the microheterogeneity pattern in health and disease.
Clin. Chem. 1982; 28, 1000-1010

7.- AMIGUET,J.A.;BUENO,J.;BARRAO,F. y colb.
Alfa-1-Acidoglicoproteína sérica en el diagnóstico biológico de la cirrosis hepática.
Rev. Clin. Esp. 1984; 172, 333-335

8.- ANDERSEN,P. and EIKA,C.
Inhibition of thrombin-induced platelet aggregation by crupu and highly purified alfa-1-acid glycoprotein.
Scand. J. Haematol. 1980; 25, 202-204

9.- ANDREANI,D.V. and GRAY,C.H.
Serum polisaccharides in diabetec mellitus.
Clin. Chim. Acta 1956; 1, 7

10.- AOZASA,K.;UEDA,T.;AYATA,M. et al.
Immunochemical determination of immunosuppresive acidic protein in reactive and neoplastic diseases of macrophage.
Cancer 1987; 60, 2424-2427

11.- ASHWELL,G. and STEER,C.J.
Hepatic Recognition of Catabolism of Serum Glycoproteins.
Jama 1981; 246, 2358-2364

12.- BACHMANN,G.W.;WEISS,M.E. and KAPP,W.
Differenzierte quantitative Serum Eiweissbestimmungen im Ablauf des Herzinfarktes.
Schw. Med. Wschr. 1968; 46, 1825-1829

13.- BACHMANN,G.W.;FRITSCH,H.;HEHRLEIN,M. et al.
Valoración de la actividad reumática de cardiopatías adquiridas mediante determinaciones cuantitativas de proteínas plasmáticas.
Rev. Med. Suiza, 1970; 30, 784-786

14.- BARAONA,E.;PIKKARAINEN,P.;SALASPURO,M., et al.
Acute effect of ethanol on hepatic protein syntesis and secretion in the rat.
Gastroenterology 1980; 79, 104-111

15.- BARCLAY,G.R.;FLEWETT,T.H.;KELLER,E. et al.
Effect of polimerized orosomucoid on some strains on influenza virus.
Biochem. J. 1969; 111, 353-357

16.- BASCKIES,A.M.;CHRETIEN,P.B.;WEISS,J.F., et al.
Serum glycoproteins in cancer patients.
Cancer 1980; 45, 3850-3060

17.- BAUMANN,H.;FIRESTONE,G.L.;BURGESS,T.L., et al.
Dexamethasone regulation of alfa-1-acid glycoprotein and other acute phase reactants in rat liver and hepatoma cells.
J. Biol. Chem. 1983; 258, 563-570

18.- BEISSWENGER,P.J. and SPIRO,R.G.
Human glomerular bassement membrane; comical alteration in Diabetes Mellitus.
Science, 1970; 168, 596-597

19.- BENEDEK,I.H.;BLOUIN,R.A. and McNAMARA,P.J.
Influence of Smoking on Serum Protein Composition and the Protein Binding of Drugs.
J. Pharm. Pharmacol. 1984; 36, 214-216

20.- BERMAN,J.;RIFKIN,H. and ROSS,G.
The serum polysaccharides in diabetic patients with and without degenerative vascular diseases.
J. Clin. Invest. 1953; 32, 415

21.- BERRY,E.M.;ZIV,E. and BALON,H.
Protein and Glycoprotein Synthesis an Secretion by the Diabetic Liver.
Diabetología 1980; 19, 535-540

22.- BEZKOROVAINY,A.
Comparative study of the acid glycoproteins isolated from bovine serum.
Biochem. Biophys. Acta 1965; 101, 336-339

23.- BEZKOROVAINY,A.
Biological significance of serum acid glycoproteins: A. Hypothesis.
Physiol. Chem. and Physics 1972; 4, 492-494

24.- BIENVENU,F. et COULAND,J.J.
Méthodes immunochimiques de mesure des protéines spécifiques.
Pédiatrie, 1984; 39, 345-350

25.- BIENVENU,J.;BIENVENU,F.;BALTASSAT,P. et al.
Le profil protéique normal du nouveau-né.
Pédiatrie, 1984; 39, 359-369

26.- BION,D.;DURAND,G.;FEGER,J. et al.
Incidence de divers facteurs sur le comportement immunochemique de l'alfa-1-glicoproteine acide.
Clin. Biochem. 1980; 13, 17-23

27.- BISERTE,G.;HAVEZ,R.;LATURAZE,J., et al.
Value and the "this edta-barate" buffer for papper electrophoresis of normal and pathological serum.
C.R. Soc. Biol. 1960; 154, 2067-20

28.- BLEASBY,A.J.;KNOWLES,J.C. and COOKE,N.J.
Microheterogeneity of alfa-1-acid glycoprotein: Lack of discrimination between benign and malig-mant inflammatory disease of the lung.
Clin. Chim. Acta, 1985; 150, 231-235

29.- BLOODWORTH,J.M.B.
Diabetes microangiopathy.
Diabetes, 1963; 12, 99-104

30.- BOICHOT,J.;SCHIRRER,A.;MENGET et RAFFI,A.
L'orosomucoide à la période néonatale.
Pédiatrie, 1980; 7, 577-588

31.- BOLLET,A.J.
Acute reactant.
Arch. Int. Med. 1959; 104, 152-157

32.- BORGA,O.;PIAFSKY,K.M. and NIELSEN,O.G.
Plasma protein binding of basic drungs I. Selective displacement from alfa-1-acid-glycoprotein by tris (2-butoxyethyl) phosphate.
Clin. Pharmacol. Ther. 1977; 22, 539-544

33.- BOSTIAN,K.A.;BLACKBURN,B.S.;WANNEMACHER,R.W.et al.
Sequential changes in the concentration of specific serum proteins during typhoid fever infection in man.
J. Lab. Clin. Med. 1976; 87, 577-585

34.- BOTTIGER,L.E.
Is it time to abandon the ESR?
Acta Med. Scand. 1982; 212, 353-356

35.- BRORS,O.;NIELSEN,O.G.;SAGER,G., et al.
Influence of Ph. and buffer type on drug binding in human serum.
Glycoproteins. Clin. Biochem. 1977; 63, 502-506

36.- BROUGUEROLLE,B.;BUSSIERE,H. and JADOT,G.
L'alfa-1-glycoprotein acide est'elle modifiée par la carbamazepine?
Thérapie 1983; 38, 327-329

37.- BROUGUEROLLE,B.
Alpha-1-glycoprotéine acide et médicament.
J.S.T. 1983; I, 56-57

38.- BROUGUEROLLE,B. and JADOT,G.
Together, phenobarbital and carbamazepine lower the alfa-1-acid-glycoprotein concentration in plasma of epileptic patients.
Clin. Chem. 1984; 30, 590

39.- BUCKELL,N.A.;LENNARD-JONES,J.E.;HERNANDEZ,J.et al.
Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management.
Gut 1979; 20, 22-27

40.- BUSS,D.;LEOPOLD,D.;SMITH,A.P., et al.
Determinants of the plasma protein binding of theophylline in health.
Br. J. Clin. Pharmac. 1983; 15, 399-405

41.- CALDANI,C.;MILANO,G.;THYSS,A., et al.
Rapport préalbumine orosomucoïde valeur pronostique chez les cancéreux.
Nouv. Press. Méd. 1982; 48, 3576

42.- CALDANI,C.;MILANO,G.;SCHNEIDER,M., et al.
Etude de la relation hôte-tumeur par le rappot orosomucoide sur préalbumine.
Bull. Cancer, 1983; 70, 1-8

43.- CAMERINI-DAVALOS,S.A.;CANFILL,J.B.;REES,S.B.et al.
Preliminary observations on subjects with prediabetes.
1963; 12, 508

44.- CAMPBELL,B.J.;SCHNEIDER,A.L.;HOWE,D.N., et al.
Erythroprotein: Chemical characterization of highty purified fractions from sheep erythroproteins concentrates.
Biochem. Biophys. Acta 1967; 148, 137-142

45.- CARLSON,J. and ERIKSSON,S.
Alfa-1-antitrypsin and other acute phase reactants in liver disease.
Acta Med. Scand. 1980; 207, 79-83

46.- CEDERBLAND,G. and KORSAN-BENGTSEN.
Effect of clofibrate on plasma proteins including components of the haemostatic mechanism.
Clin. Chem. Acta 1976; 66, 9-17

47.- CHAPELLE,J.P.;ALBERT,A.;SMEETS,J.P. et al.
The prognostic significance of serum alfa-1-acid-glycoprotein changes in acute myocardial infarction.
Clin. Chem. Acta 198!; 115, 199-209

48.- CHIU,K.M.;MORTENSEN,R.F.;OSMAND,A.P. et al.
Interactions of alpha-1-acid-glycoprotein with the immune system I. Purification and effects upon lymphocyte responsiveness.
Immunology 1977; 32, 997-1005

49.- CHU,Y.T.CL.;SINGLA,P.V.;WANG,H., et al.
Plasma alpha-1-acid-glycoprotein levels in pregnancy.
Clin. Chim. Acta 1981; 112, 235-240

50.- CLEVE,H. and STROHMEYER,G.
Quantitative Variationen von Serumglykoproteinen bei pathologischen Protessen; Bestimmung von saurem Alpha-1-Glykoprotein, Ge und Alpha-2-Makroglobulin mit der radialen Immunodiffusion.
Klin. Wschr. 1967; 15, 1051-1054

51.- CLEVE,H.;ALEXANDER,K.;MITZKAT,H.J., et al.
Serum glykoproteine beim Diabetes Mellitus; quantitative immunologische Bestimmung von saurem Alpha-glykoprotein, Gc, Alpha-2-Makroglobulin und Hampexin bei Diabetikern mit und ohne Angiopathien.
Diabetología, 1968; 4, 48-55

52.- COLLEY,C.M.;FLECK,A.;GOODGE,A.W., et al.
Early time course of the acute phase protein response in man.
J. Clin. Pathol. 1983; 36, 203-207

53.- COOKE,W.T.;FOWLER,D.I.;COX,E.V., et al.
The clinical significance of seromucoids in Regional Ileitis and Ulcerative Colitis.
Gastroenterology, 1958; 34, 910-919

54.- CROCKSON,R.A.;PAYNE,C.J.;RATCLIFE,A.P., et al.
Time` secuence of acute phase reactive proteins followin surgical trauma.
Clin. Chim. Acta. 1966; 14, 435-441

55.- CULLMAN,WW.;KOVARY,P.M.;WDICK,B., et al.
A rapid method for fuctional determination of C_1-esterase inhibitor in plasma.
Clin. Chem. Acta. 1982; 119, 237-242

56.- DAS,M.L.;MURTI,CR.;KAR,A.B.
Succinoxidase activity in rat gonads after cadmiun chloridre administration.
J. Sci. Industr. Res. 1961; 20, 259-261

57.- DAS,M.L.;HIRATSUKA,H.;MACHINIST,J.M., et al.
The polipeptids of cytochrome.
Biochem. Biophys. Acta. 1962; 58, 52-57

58.- DAYSOG,A.;DOBSON,H.L. and BRENNAN,J.C.
Renal and glomerular and vascular lesions in prediabetes mellitus a study based on renal biopsie.
Ann. Int. Med. 1961; 54, 572

59.- DEARING,W.H.;McGUCKIN,W.F. and ELVEBACK,L.R.
Serum Alpha-1-acid Glycoprotein in Chronic Ulcerative Colitis.
Gastroenterology, 1969; 56, 295-303

60.- DENSON,D.D.;MYERS,J.A.;THOMPSON,G.A., et al.
The influence of diazepam on the serum protein binding of bupivacaine at normal and acidic Ph.
Anesth. Analg. 1984; 63, 980-984

61.- DENSON,P.D.; COYLE,P.D.;THOMPSON,G., et al.
Alpha-1-acid-glycoprotein and albumin in human serum bupivacaina binding.
Clin. Pharmacol. Ther. 1984; 35, 409-415

62.- DOCCI,D. and TURSI,F.
Serum Alpha-1-acid-glycoprotein levels in uremic patients on hemodialysis.
Nephron 1983; 33, 72

63.- DOCCI,D.;BILANCIONI,E.;PISTOCCHI,G., et al.
Serum Alpha-1-acid-glycoprotein in chronic renal failure.
Nephron 1985; 39, 160-163

64.- DOCCI,D.
Serum Alpha-1-acid-glycoprotein (AAG) in chronic renal failure.
Nephron 1986; 42, 347

65.- DOMINIONI,L.;DIONGI,R.;FACS,M., et al.
Sepsis score and acute-phase protein response as predictors of outcome in septic surgical patients.
Arch. Surg. 1987; 122, 141-146

66.- DURDEY,P.;WILLIAMS,N.S. and BREWN,D.A.
Serum calcinoembryonic antigen and acute phase reactan protein in the pre-operative detection of fixation of colorectal tumours.
Br. J. Surg. 1984; 71, 881-884

67.- EASTON,J.A.;HARWICKE,J. and WHITSHEAD,P.H.
The estimation of two alpha glycoproteins (orosomucoid and another alpha acid glycoprotein) in health and disease.
J. Clin. Path. 1962; 15, 585-590

68.- ENGLER,R.
Protéines de la réaction inflammatoire. Notion de profil protéique.
Pédiatrie 1984; 39, 399-344

69.- FAHRAEUS,R.
The influence of the rouleau formation of the erythrocytes on the rheology of the blood.
Acta. Med. Scand. 1958; 161; 151-165

70.- FEELY,J.;CLEE,M.;PEREIRA,L., et al.
Enzyme induction with rifampicin; lipoproteins and drug binding to alpha-1-acid-glycoprotein.
Br. J. Pharmacol. 1983; 16, 195-197

71.- FEHER,J.;JAKAB,L.;POZZONY,T., et al.
Immunoglobuline und Glykoproteide bei der Lymphogranulomatose.
Folia Haematol. 1978; 105, 326-327

72.- FERNANDEZ CRUZ,A.; LOPEZ QUIJADA,C. y FERNANDEZ, CRUZ,A.
Valores de mucoproteínas y proteínas totales y fraccionamiento correlacionado con la insulinoliberación bajo un particular test oral en diabéticos tratados.
Rev. Clin. Esp. 1971; 123, 20-24

73.- FERRARI,G.M.;FERRONI,P. and FABUCCI,C.
Determinazione della alfa-1-glicoproteina ácida mediante electroinmunodiffusione (E.I.D.)
Boll. Ist. Sier. Milanese. 19[illegible] 8, 13-18

74.- FISCHER,C.L.;GILL,C.;FORRESTER,M.G., et al.
Quantitation of "Acute-phase Proteins" postoperatively. Value in detection and monitoring of complications.
Amer. J. Clin. Path. 1976; 66, 840-846

75.- FREMSTAD,D.;BERGERND,K.;HAFFNER,J.F., et al.
Increased plasma binding of quinidine after surgery: A preliminary report.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976; 10, 441-444

76.- GAHMBERG,C. and ANDERSSON,L.C.
Leucocyte surface origin of human alfa-1-acid glyccprotein (orosomucoid).
J. Exp. Med. 1978; 148, 507-521

77.- GANROT,P.O.
Variation of the concentrations of some plasma proteins in normal adults, in pregnant women and in newborns.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1972; 29, 83-88

78.- GANROT,K.
Plasma protein pattern in acute infections diseases.
Scand. Clin. Lab. Invest. 1974; 34, 75-81

79.- GEIGER,H. and HOFFMANN,P.
Quantitative immunologische Bestimmung von 16 verschiedenen Serumproteinen bei 260 normalen, 0-15 Jahre alten Kindern.
Kinderheilk. 1970; 109, 22-40

80.- GERSON,J.;EVANS,A.E. and ROSEN,F.S.
The prognostic value of acute phase reactants in patients with neuroblastoma.
Cancer 1977; 40, 1655-1658

81.- GORDON,E.H.; BEALL,G.N. and KLAUSTERMEYER,W.M.D.
Regarding the article by Scheffer et al.
J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80, 108

82.- GOTOH,H.;ISHIKAWA,N.;SHIORI,T., et al.
Diagnostic significance of serum orosomucoid level in bacterial infections during neonatal period.
Acta. Paediat. Scand. 1973; 62, 629

83.- HAFERKAMP

Alpha-1- and glycoproteins.

Clin. Lab. 1961; 12, 122-132

84.- HAKIM,A.A.

Functional heterogeneity correlates with structural heterogeneity of breast carcinoma acid soluble glycoproteins (42531).

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1987; 185, 158-176

85.- HALLEN,J. and LAURELL,C.B.

Plasma protein pattern in cirrhosis of the liver.

Scandinavian. J. Clin. Lab. Invest. 1972; 29, 97-103

86.- HALLERSTEIN,MK.;SASAK,V.;ORDOVAS,J., et al.

Isolation of alpha-1-acid-glycoprotein from human plasma using high-performance liquid chromatography.

Anal. Biochem. 1985; 146, 366-371

87.- HANSEL,S.;TILLOUS-BOTDE,I. and FONTAINE,J.L.
L'élévation de la C reactive protéine et des orosomucoides est-elle un bon critére d'infection néonatale?
Arch. Fr. Pédiatr. 1986; 43, 70

88.- HANSEN,J.E.S.;LARSEN,V.A. and BOG-HANSEN,T.C.
The microheterogeneity of alpha-1-acid-glycoprotein in inflammatory lung disease, cancer of the lung and normal health.
Clin. Chim. Acta. 1984; 138, 41-47

89.- HARALAMBIE,G.
Changes of serum glycoprotein levels after long-lasting physical exercise.
Clin. Chim. Acta. 1970; 27, 475-479

90.- HARAM,K.;AUGENSEN,K. and ELSAYED,S.
Serum protein pattern in normal pregnancy with special reference to acute-phase reactants.
Br. J. Obst. and Ginaecolog 1983; 90, 139-145

91.- HEDSTROM,S.A.
Immunoassay of acute phase reactants and latex-crp as activity tests in chronic staphyloloccal osteomyelitis.
Scand. J. Infect. Dis. 1983; 15, 161-165

92.- HELLERSTEIN,M.K.;SASAK,V.;ORDOVAS,J., et al.
Isolation of alpha-1-acid-glycoprotein from human plasma using high-performance liquid chromatography.
Anal. Biochem. 1985; 146, 366-371

93.- HENRIKSEN,H.J.O.;PETERSEN,M.U. and PDERSEN,F.B.
Serum alpha-1-acid-glycoprotein (orosomucoid) in uremic patients on hemodialysis.
Nephron 1982; 31, 24-26

94.- HERNANDEZ,F.;LOPEZ BORGES,C.;LEON,V., et al.
Las disproteinemias de las hepatopatías.
Sangre 1982; 27, 658-671

95.- HITZIG,W.H.
Zur quantitativen Bestimmung spezifischer Proteinfraktionen. Methodische Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung immunochemister Methoden.
Int. Arch. All. 1961; 19, 145-167

96.- HORN,R.A.;FREISEN,E.J.;STEPHENS,R.L., et al.
Electron spin resonance studies on properties of ceruloplasmin and transferrin in blood from normal human subjects and cancer patients.
Cancer 1979; 43, 2392-2398

97.- IBARRA,I.;PEREZ BLANCO,F.;CABALLERO,A., et al.
Variaciones plasmáticas de glicoproteínas en la hepatopatía alcohólica tras sobrecarga oral de etanol.
Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1985; 67, 309-315

98.- IKENAKA,T.;ISHIGURO,M.;EMURA,J., et al.
Isolation and partial characterization of the cyanogen bromide fragments of the aminoacid sequence of the carboxyterminal cyanogen bromide fragment.
Biochem. 1972; 11, 3817

99.- INFANTE MIRANDA,F.
El seromucoide del plasma.
Rev. Clin. Esp. 1957; 65, 186-198

100.- ISAACS,D.;NORTH,J.;LENSELL,D., et al.
Serum acture phase reactants in necrotizing enterocolitis.
Acta Paediatr. Scand. 1987; 76, 923-927

101.- JACOBS,H.R.
The bound glucosamine of serum mucoid in diabetes mellitus; fluctuations observed under the influence of insulin.
J. Lab. Clin. Med. 1949; 34, 116

102.- JAMIESON,J.C. and ASHTON,F.E.
Alpha glycoproteins.
Canad. J. Biochem. 1972; 50, 856-870

103.- JOELSSON,B.;HULTBERG,B.;ALWHARK,P., et al.
Total serum bile acids, gamma-glumatyl transferase, prealbumin and tyrosine: sensitive serum markers of hepatic dysfunction in alcoholic liver cirrohsis.
Scand. J. Gastroenterol. 1983; 18, 497-501

104.- JONSONN,A.;GOA,J.;FAGERERG,S.E., et al.
Seromucoid fractions, serum proteins and lipids in diabetes mellitus.
Acta Med. Scand. 1963; 174, 701-710

105.- KALOUS,V. and PONCOVA,M.
Plasma proteins.
Arch. Chem. Commun. 1965; 30, 737

106.- KEIL,L.B. and DEBARI,V.A.
Nephelometric and immunodiffusion assays for the founth component in acquired Cl-esterase inhibitor deficiency.
Clin. Chem. 1988; 34, 427

107.- KERKAY,J. and WESTPHAL,U.
Alpha-1-acid-glucoprotein metabolism.
Biochem. Biophys. Acta 1968; 170, 324

108.- KEYLER,D.E. and PENDEL,P.R.
Effects of alpha-1-acid-glycoprotein administration on propanolol binding and beta blockade in rates.
Biochem. Pharmacol. 1989; 38, 1165-1168

109.- KINDMARK,C.O.;LAURELL,C.B.
Sequential changes of the plasma protein pattern in inoculation hepatitis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1972; 29, 105-115

110.- KOPITAR,V.Z.;WEISENBERGER,H.
Spezifische Bindung von Dipyridamol an ein menschliches Serumprotein: Seine Isolierung, Identifizierung und Charakteristierung als alpha-1- saures Glycoprotein.
Arztheim. Forsch. 1971; 21, 859-862

111.- LANDAAS,S.;SKREDE,S. and ELDJARN,L.
Proficiency survey of serum protein analyses in Scandinavia.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1978; 38, 295-299

112.- LANGE,C.F.
A simplified batch method for the isolation of alpha-1-glycoproteins from normal and pathological serums and urines.
Clin. Chim. Acta. 1967; 18, 459-464

113.- LANGLEY,T.J. and WEISS,J.B.
Failure to dietect alpha-1-acid-glycoprotein by normal staining methods after zone electrophoresis.
Clin. Chim. Acta. 1967; 18, 241-244

114.- LAPADULA,G. and NUMO,R.

The acute phase protein profile in inflammatory arthropathies.

Scand. J. Rheumatology 1987; 65, 90-93

115.- LARSEN,A.

The relation of radographic changes to serum acute-phase and rheumatoid factor in 200 patients with rheumatoid arthritis.

Scand. J. Rheumatology 1988; 17, 123-129

116.- LASNE,Y.;PICARD,J. et JACQ,J.

Le profil protéique, traitement statistique et exploitation des resultats, principe et application.

Pédiatrie 1984; 39, 351-358

117.- LAURELL,C.B. and SKANSE,B.

Estrogens and plasma orosomucoid.

J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1963; 23, 214-215

118.- LAURELL,C.B.

Orosomucoid and alpha-1-antitrypsin in maternal and fetal sera at parturition.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968; 21, 136-138

119.- LEHNER,T. and ADINOLFI,M.

Acute phase proteins, C^9, Factor B, and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behcet's Syndrome.

J. Clin. Pathol. 1980; 33, 269-275

120.- LUBETZKI,J. and WARNET,A.

Glicoprotéines et diabètes sucrée.

Lyon Medit. Med. 1973; 9, 1677-1692

121.- LUDWIG,R.;MATZKU,S. and RAPP,W.

Quantitation of alpha-1-acid-glycoprotein in neutralized gastric juice by electroradioimmuno-assay (ERIA).

Clin. Chim. Acta 1975; 64, 253-261

122.- MACKIEWICZ,A.;MARCINKOWSKA-PIETA,R.;BALLOU,S., et al.
Microheterogeneity of alpha-1-acid-glycoprotein in the systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum. 1987; 30,. 513-518

123.- MAEDA,H.;MURAKAMI,O.;KANN,M., et al.
The growth-stimulating-effect of alpha-1-acid-glycoprotein in cells in culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1980; 163, 223-227

124.- MANCINI,C.;CARBONARA,A.O. and HERGMANS,J.F.
Immunochemical quantitation of antigen by simple radial immunodifussion.
Immunochemystri 1965; 2, 235

125.- MARNER,I.L.;FRIBORG,S. and SIMONSEN,E.
Disease activity and serum proteins in ulcerative colitis. Immunochemical quantitation.
Scand. J. Gastroenterol. 1975; 10, 537-544

126.- MARONE,C.;FLURY,W.;MONTANDON,A., et al.
Das Verhalten von 16 Serumeiweiss. Fraktionen nach Nierentransplantation.
Klin. Wschr. 1978; 56, 647-654

127.- MARTEAN,F.;BLON,D.;THEROND,P., et al.
Immunoturbidimetric assay for Alpha-1-Acid-Glycoprotein in serum with a centrifugal analyzer.
Clin. Chem. 1985; 31, 873-874

128.- MARTYN,J.A.J.;ABERNETHY,DR.;GREENBLATT,D.J.
Plasma protein binding of drugs after severe burn injury.
Clin. Pharmacol. Ther. 1984; 35, 535-539

129.- McMILLAN,D.E.
Increased levels of acute-phase serum proteins in diabetes.
Metabolism 1989; 38, 1042-1046

130.- MILFORD WARD,A.;COOPER,E.H. and HOUGTON,A.L.
Acute phase reactant proteins in prostatic cancer.
Br. J. Urology 1977; 49, 411-418

131.- MILLER,L.L. and JOHN,D.W.
"Plasma proteins metabolism: Regulation of synthesis, distribution and degradation".
Academic Press. New York, 1970; 1, 207

132.- MONNENS,L.
The complement system in haemolytic-uremic syndrome in childrood.
Clin. Nephrol. 1980; 13, 168-171

133.- MORA LARA,R.J.;BUESO PADIAL,L.J.;MORELL OCAÑA,M., et al.
Métodos de determinación y resultados en personas normales de seromucoide.
Rev. Clín. Esp. 1965; 98, 29

134.- MORA LARA,R.J.
Análisis clínicos por fotocolorimetría.
Paz Montalvo, Madrid, 1965

135.- MORAWIECKI,A. and LISOUSKA,E.
Glycoproteins, structure, fuction, metabolism.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965; 18, 606

136.- MORELL,A.G.;GREGORIADIS,G.;SCHEINBERG,I.H., et al.
The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation.
J. Biol. Chem. 1971; 246, 1461-1467

137.- MORELL,M.;PERAN,F.;MONTEOLIVA,M., et al.
Comportamiento de las proteínas y glicoproteínas del plasma en perros diabéticos.
Rev. Esp. Fisiol. 1970; 26, 47-52

138.- MORELL OCAÑA,M.;MORA LARA,R.J.;BUESO PADIAL,J., et al.
El seromucoide y sus fracciones.
Rev. Clín. Esp. 1965; 97, 237

139.- MULLER,H.E. und MULLER-VON VOIGT,I.
Quantitative immunologische Serumproteinbestimmungen bei verschiedenen Krankheitszuständen.
Dtsch. Med. Wschr. 1968; 5, 216-218

140.- MUÑOZ-NAVAS,M.;AMIGUET,J.A.;CONCHILLO,F., et al.
Significado biológico del comportamiento de la alfa-1-ácido glicoproteína en el carcinoma gástrico.
Gastroenterología y Hepatología 1983; 6, 165-167

141.- MURPHY,S.G.;KLAINER,A.S. and CLYDE,D.F.
Characterization and pathophysiology of serum glycoprotein alteration in Malaria.
J. Lab. Clin. Med. 1972; 79, 55-61

142.- MURRAY-LYON,I.M.;MINCHIN CLARKE,H.G.;McPHERSON,K., et al.
Quantitative immunoelectrophoresis of serum proteins in cryptogenic cirrhosis, alcoholic cirrhosis and active chronic hepatitis.
Clin. Chim. Acta 1972; 39, 215-220

143.- MURRAY-LYON,I.M. and WILLIAMS,R.
Quantitative immunoelectrophoresis of plasma proteins in acute viral hepatitis, extrahepatic biliary obtruction, primary biliary cirrhosis and idiopatic haemochromatosis.
Clin. Chim. Acta 1974; 51, 303-308

144.- NIEDWOROK,J.;FRASZCZAK,J. und SAKIEL,S.
Die Abhängigkeit der Serumproteinstörung von der grösse der thermischen Schädigung.
Chirurgie 1983; 108, 22-26

145.- NOSSE,P.
Glycoproteins, structure, functions, metabolism.
Arch. Biochem. 1965; 12, 216-222

146.- OCHI,Y.;FUJIYAMA,Y.;HOSODA,S., et al.
Immunological, similarity of C.E.A. with alpha-1-acid glycoprotein (orosomucoid).
Clin. Chim. Acta 1982; 122, 145-160

147.- OLSSON,R.

Plasma proteins in patients on long-term antiepileptic treatement.

Clin. Chim. 1983; 29, 728-730

148.- ORACOVA,J.;BYSTRICKY,S. and TRNOVEC,T.

Different binding of proponolol enantiomers to human alpha-1-acid-glycoprotein.

Biochem. Pharmacol. 1989; 38, 2575-2579

149.- OROCKSON,R.A.;PAYNEC,J.;RATCLIFF,A.P., et al.

Time sequence of acute phase reactive proteins following surgical trauma.

Clin. Chim. Acta.1966; 14, 435-441

150.- OWEN,J.A.

Effect of injury on plasma proteins.

Acta. Clin. Chem. 1967; 9, 1-41

151.- PAPPALARDO,A.;PULIZZI,C.;SOSSIO,M.
Valore e significato del dosagio inmunologico di alcune sialoglicoproteine seriche nelle malattie reumatiche a carattere inflamatorio.
Min. Med. 1979; 70, 2667-2672

152.- PATEL,L.;JOHNSTON,A. and TURNER,P.
Nadolol binding to human serum proteins.
J. Pharm. Pharmacol. 1984; 36, 414-415

153.- PELAEZ REDONDO,J.;SELVA POVEDA,E.;MARTINEZ SIERRA, F., y colb.
El seromucoide y sus fracciones. Alteraciones por la inyección de pirógenos, fracciones y proporción entre los mismos.
Rev. Clín. Esp. 1965; 99, 374

154.- PELAEZ REDONDO,J.; RODRIGUEZ CUARTERO,A.; NUÑEZ CARRIL,J., et al.
Arginasa y seromucoide en cirrosis e hígado cardíaco: Su integración en el patrón bioquímico de estas enfermedades.
Rev. Clín. Esp. 1972; 124, 567

155.- PERIER,C.;CHAMSON,A.;ENGLER,R., et al.
Evolutionary changes in acute phase proteins in alcoholic hepatocellular diseases.
Clin. Chem. 1983; 29, 45-47

156.- PETERSEN,M.C.;MOORE,R.G. and NATION,R.L.
Relationship between the transplacental gradients of bupivacaine and alpha-1-acid glycoprotein.
Br. J. Clin. Pharmac. 1981; 12, 859-862

157.- PHILIP,A.G.S.
White blood cells and acute phase reactants in neonatal sepsis.
Pediatrie 1984; 39, 371-378

158.- PHYLLYPS,A. and ROWELL,F.J.
A competitive enzyme-linked immunosorbent assay for alpha-1-acid glycoprotein in serum and urine samples.
Clin. Chem. 1988; 34; 1569-1571

159.- PIAFSKY,K.M.;BORGA,O.;ODARCEDERLOF,I., et al.
Increased plasma protein binding of propanolol and chlorpromazine mediated by disease-induced elevations of plasma alpha-1-acid glycoprotein.
N. Eng. J. Med. 1978; 299, 1435-1439

160.- PIAFSKY,K.M. and WOOLNER,E.A.
Brief clinical and laboratory observations. The binding of basic drugs to alpha-1-acid glycoprotein in cord serum.
J. Pediatric. 1982; 100, 820-822

161.- PIKE,E.; KIERULF,P.;SKUTERUD,B., et al.
Durg binding in sera deficient in lipoproteins, albumin or orosomucoid.
Br. J. Clin. Pharmac. 1983; 16, 233-239

162.- PIKE,E.;SKUTERND,B.;KIERNLF,P., et al.
The relative impc tance of albumin, lipoproteins and orosomucoid for drug serum binding.
Clinical pharmacokinetics 1984; 9, 84-101

163.- POWANDA,M.C. and MOYER,E.D.
Plasma proteins and wound hearling.
Surgery, Glynecology and Obstetric 1981, 153, 749-755

164.- PRESSAC,M.;MAGNIER,C. and AYMARD,P.
Concurrent immunoassay of C-reactive protein and orosomucoid by random-access analysis.
Clin. Chem. 1986; 32, 1386-1389

165.- QUESADA,T.
Estudio de prealbúmina, albúmina, glicoproteína ácida, antitripsina, macroglobulina, ceruloplasmina y transferrina a ambos lados de la placenta en el momento del parto.
Acta Med. 1971; 561, 694-710

166.- RAICHVARG,D.;CARRE,J.;RELIER,J.P., et al.
Intérêt de la détermination conjointe du fibrinogène et de l'orosomucoïde pour le diagnostic rapide des infections néonatales.
Ann. Ped. 1982; 29, 679-682

167.- RAMADORI,G.;DAMME,J.V.;RIEDER,H., et al.
Interleukin 6, the third mediator of acute-phase reaction, modulates hepatic protein synthesis in human and mouse. Comparison with interleukin 1B and tumor necrosis factor.
Eur. J. Immunol. 1988; 18, 1259-1264

168.- RAPP,W.;HEIM,M.;MIKULIECK-RADECK,J., et al.
Alpha-1-acid glycoprotein in gastric cancer juice.
Klin. Wschr. 1975; 53, 139-141

169.- RASHID,S.A.;O'QUIGLEY,J.;AXON,A.T., et al.
Plasma proteins profiles and prognosis in gastric cancer.
Br. J. Cancer, 1982; 45, 390-395

170.- REIDENBERG,M.M. and DRAYER,D.G.
Alteration of drug-protein binding in renal disease.
Clin. Pharmacokinetics 1984; 9, 18-26

171.- RELIER,J.P. et GAMARA,E.
Place du fibrinogène parmi les proteínes de l'inflammation dans les infections néonatales.
Pédiatrie 1984; 39, 379-383

172.- RICE,E.W.
Evaluation of the role of ceruloplasmin as a acute-phase reactant.
Clin. Chim. Acta 1961; 6, 652-655

173.- RIVA,R.;CORTIN,M.;ALBANI,F., et al.
High alpha-1-acid glycoprotein concentrations in serum of epileptic children being treated wiht carbamazepine.
Clin. Chem. 1985; 31, 150-151

174.- ROBERTS,A.N.;WILSON,R.G.;LATNER,A.L., et al.
Analyses of protein extracts of human breast cancers: Changes in glycoprotein content linked to the malignant phenotype.
Br. J. Cancer, 1987; 55, 249-254

175.- ROBERTS,J.G.;KEYSER,J.W. and BAUM,M.
Serum alpha-1-acid glycoprotein as an index of dissemination in breast cancer.
Br. J. Surg. 1975; 62, 816-819

176.- RODRIGUEZ CUARTERO,A.;CASTILLO HIGUERAS,P.L.;NUÑEZ CARRIL,J., y colb.
Alfa-1-glicoproteína ácida en la diabetes mellitus.
Rev. Clín. Esp. 1983; 170, 37-40

177.- RODRIGUEZ CUARTERO,A.
Proteínas plasmáticas.
Manual de patología médica Peláez Peña.
Ed. Paz Montalvo. Madrid, 1984

178.- RODRIGUEZ CUARTERO,A.;NUÑEZ CARRIL,J.;RODRIGUEZ CUARTERO,F.
Metabolismo de las proteínas en las cirrosis hepáticas.
Rev. Esp. Eng. Ap. Dig.

179.- RODRIGUEZ PIÑERO,J.;VILLAR ORTIZ,J. y ORTIZ LEYBA, J.P.
Glicoproteínas y diabetes.
Ann. Med. 1973; 2, 7-14

180.- ROLAN,P.E.;MUIRHEAD,M. and CLARSON,A.R.
Increased plasma levels of alpha-1-acid glycoprotein in chronic renal failure are ulikely teo be due to decreased renal elimination.
Nephron 1986; 42, 345-346

181.- ROSELUND,B.
Variations in the serum glycoprotein concentration during administration of insulin.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1956; 8, 319

182.- RYMER,J.C.;ROCANTO,M.;MAURICE,C., et al.
Infarctus du myocarde. Intérêt diagnostique comparatif de la myoglobinémie, des enzymes cardiaques et des protéines de l'inflammation.
Press. Med. 1984; 13, 285-286

183.- SANCHE AGESTA,A.; MORA LARA,R.J.; DURAN CARA,E., y colb.
Las transaminasas y el seromucoide en las afecciones hepatobiliares: Su integración en el patrón bioquímico de estas enfermedades.
Rev. Clín. Esp. 1961; 80, 275

184.- SANN,I.;KRAWIECKI,N.;BOURGEOIS,J., et al.
Etude de l'orosomucoïde chez le nouveau-né. Intérêt dans le diagnostic des infections bactériennes.
Arch. Franc. Péd. 1976; 33, 961-971

185.- SANN,L.;BOURGEOIS,J.;BIENVENU,J.
L'evolution des protéines de l'inflammation et de la nutrition dans les infections bactériennes du nouveau-né.
Pédiatrie 1984; 34, 385-393

186.- SARCIONE,E.J.
Incorporation of glucose C^{14} into plasma glycoproteins fractions by the isolated rat liver.
Biochem. J. 1961; 1132-1136

187.- SAWADA,M.;OKUDAIRA,Y.;MATSUI,Y., et al.
Immunosupresive acidic protein in patients with gynecologic cancer.
Cancer 1984; 54, 652-656

188.- SCHATTENKIRCHNER,M.
Diagnostic methods for evaluation of activity in inflammatory rheumatic disease.
Scand. J. Rheumatol. 1987; Supp.65, 63-70

189.- SCHELP,F.P.;MIGANESA,P.;SAOVAKONTA,S., et al.
Serum protein fractions from children of differing nutritional status analysed by polyacrylamide gel electrophoresis and electroimmunoassay.
Br. J. Nutr. 1976; 35, 211-221

190.- SCHELP,F.P.;THANANGKUL,O.;SUPAWAN,V., et al.
Serum proteinase inhibitors and acute-phase reactants from protein-energy malnutrition children during treatment.
Am. J. Clin. Nutr. 197[illegible] 32, 1415-1422

191.- SHERER,R.;MORARESCU,A.;RAHENSTROTH-BAUER,G.
Die spezifische Wirkung der Plasmaproteine bei der Blutkörperchensenkung.
Klin. Wschr. 1975; 53, 265-273

192.- SCHMID,K.
Preparation and properties of serum and plasma proteins.
J. Amer. Chem. Soc. 1953; 75, 60-66

193.- SCHMID,K.;BINETTE,J.P.;TOKITA,K., et al.
The polymorphic forms of alpha-1-acid glycoprotein of normal caucasian individuals.
J. Clin. Invest. 1964; 43, 2347-2352

194.- SCHMID,K.
Alpha-1-acid glycoprotein.
The plasma proteins. Structure, function, and genetic control.
Academic Press. New York, 1975, 1, 183-228

195.- SCHNEIDER,R.E. and BISHOP,H.
Drug binding to alpha-2-glycoprotein.
Lancet 1979; 10, 554

196.- SCHULZE,S.;ERIK DRENCK,N.;HJORTS,E., et al.
Influence of combined neural blockade, H1-and H2-receptor alpha and serotonin$_2$-receptor blockade-. Indomethacin and tranexamic acid on leucocyte, temperature and acute-phase protein response to surgery.
Acta Chim. Scand. 1988; 154; 329-333

197.- SCOTT,J.B. and BRADWELL,A.R.
Propanolol binding to serum orosomucoid.
Lancet 1979; 29, 930

198.- SGANGA,G.;SIEGEL,J.H.;BROWN,G., et al.
Reprioriza tion of hepatic plasma protein release in trauma and sepsis.
Arch. Surg. 1985; 120, 187-199

199.- SHAMI,M.R.;SKELLERN,G.G. and WHITING,B.
Binding of ^{3}H mianserin to bovine serum albumin, human serum albumin and alpha-1-acid glycoprotein.
J. Pharm. Pharmacol. 1984; 36, 16-20

200.- SHAND,D.G.
Alpha-1-acid glycoprotein and plasma lidocaine binding.
Clin. Pharmacokinetics 1984; 9, 27-31

201.- SHIBATA,K.;OKUBO,H.;ISHIBASCHI,H. et al.
Rat alpha-1-acid glycoprotein: Uptake by inflammatory and tumour tissues.
Br. J. Exp. Path. 1978; 59, 601-608

202.- SILVER,H.K.B.;KARIM,K.A. and SALINAS,F.A.
Relation of total serum sialicic acid to sialyl-glycoprotein acute-phase reactants in malignant melanoma.
Brit. J. Cancer, 1980; 41, 745-746

203.- SIMKIN,J.L. and JAMIESON,J.C.
Orosomucoide.
Biochem. J. 1964; 90, 316-321

204.- SIMPSON,P.J.;RADFORD,S.G. and LOCKYER,J.A.
The influence of anaesthesia on the acute-phase protein response to suergery.
Anaesthesia 1987; 42, 690-696

205.- SIPERSTEIN,M.D.;UNGER,G.H.;MADISON,L.
Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetes and prediabetic patients.
J. Clin. Invest. 1968; 47, 1973

206.- SKOLDTAM,L.;JORFELT,L.;LINDELL,B.
Specific plasma proteins as indices of inflammation during a modified fast in patients with rheumatoid arthritis.
Scand. J. Rheumatology 1983; 12, 161-165

207.- SNYDER,S. and ASHWELL,G.
Quantitation of specific serum glycoproteins in malingnancy.
Clin. Chim. Acta 1971; 34, 449-455

208.- SNYDER,S. y KUO,P.T.
Serum glycoproteins in hyperlipoproteinemia patient with and without clinical vascular disease.
Clin. Chim. Acta 1973; 46, 191-195

209.- SNYDER,S.;DURHAM,B.C.;ISKANDRIAN,A.S., et al.
Serum lipids and glycoproteins in acute myocardial infarction.
Amer. Heart. J. 1975; 90, 582-586

210.- SNYDER,S. and COODLEY,E.L.
Inhibition of platelet aggregation by alpha-1-acid glycoprotein.
Arch. Intern. Med. 1976; 778-781

211.- SMITH,S.J.;BOS,G.;ESSEVELD,M.R., et al.
Acute-phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction: A quantitative relationship.
Clin. Chim. Acta 1977; 81, 75-85

212.- SPIRO,R.G.
Glycoproteins and diabetes.
Diabetes 1971; 20, 641-648

213.- SPIRO,R.G.
Glycoproteins: structure, metabolism and biology.
Engl. J. Med. 1963; 269, 566

214.- SPIRO,R.G.
Glycoproteins. Their biochemistry, biology and role in human disease.
New Engl. 1969; 281, 991

215.- STARY,Z.;BURSA,F.;KALEOGLU,Q., et al.
Uber das Protein gebundem Kohlenhydrat des Blutes.
Bull. Fac. Med. d'Istambul 1950; 13, 277

216.- STERKY,G. and BOTTIGER,L.E.
Serum proteins and glycoproteins in diabetic schcoochildren.
Acta Med. Scand. 1962; 172, 343-350

217.- STÖRIKO,K.
Normal values for 23 different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion.
Blut 1968; 16, 200-208

218.- STUBE,I.;GUSTAFSON,A.;NILSSON-EHLE,P.
Alterations in plasma proteins and lipoproteins in acute myocardial infarction: Effects on activation of lipoprotein lipase.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1982; 42, 434-444

219.- SUNDBLAD,L.;WALDTON,K. and WALLIN-NILSON,M.
Studies on orosomucoid in normal infants and children.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1962; 14, 403-407

220.- SVEN AKE HEDSTROM.
Immunoassay of acute phase reactants and latex-CRP as activity tests in chronic staphyloccal osteomyelitis.
Scand. J. Infect. Dis. 1983; 15, 161-165

221.- THAW,P.A. and ALBUTT,E.C.
A critical evaluation of a serum seromucoid assay and its replacement by a serum alpha-1-acid glycoprotein assay.
Ann. Clin. Biochem. 1980; 17, 140-143

222.- TIULA,E. and NEUVONEN,P.J.
Antiepileptic drugs and alpha-1-acid glycoprotein.
New. Engl. J. Med. 1982; 28, 1148

223.- TIULA,E. and NEUVONEN,P.J.
Antiepileptic drugs and alpha-1-acid glycoprotein.
N. Eng. J. Med. 1982; 307, 1148

224.- TOKITA,K. and SCHMID,K.
Alpha variants of alpha-1-acid glycoprotein.
Nature, 1963; 200, 266

225.- TORNBLOM,N. y NORDSTROM,K.
Serum polysaccharides and hyaline vascular changes in diabetes mellitus.
Acta Endocr. 1954; 1-4, 426

226.- TRIPODI,D.;WEIS,J.W.;BONNES,P.E., et al.
Alpha-1-glycoproteins: glycosil residues.
Transfusion 1971; 11, 139-144

227.- TURNER,G.A.;SKILLEN,A.W.;BUAMAH,P., et al.
Relation between riced concentrations of fucose, sialic acid and acute phase proteins in serum from patients with cancer: choosing suitable serum glycoprotein markers.
J. Clin. Pathol. 1985; 38, 588-592

228.- TURPEINEN,U.;KOIVUNEN,E. and STENMAN,U.H.
Liquid-chromatographic determination of $Beta_2$-microglobulin, $alfa_1$-acid glycoprotein and albumin in urine.
Clin. Chem. 1987; 33, 1756-1760

229.- UHLENBRUCK,G.;BALDO,B.A.;STEINHAUSEN,G., et al.
Additional precipitation reactions of lectins with human serum glycoprotein.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1978; 16, 19-23

230.- UMETSU,K.;IKEDA,N.;KASHIMURA,S., et al.
Orosomucoid (ORM) typing by print lectinofixation: A new technique for isoelectric focusing. Two common allelos in Japan.
Hum genet 1985; 71, 223-224

231.- VANLIEFERINGHEN,P.;PEIGUE-LA FEUILLE,H.;GAULME,J., et al.
Dosoges de C-reactive protéine et d'orosomucoïde dans une unité de pathologie néonatale.
Pédiatrie 1986; 41, 121-125

232.- VERME,C.N.;LUDDEN,T.M. and HARRIS,S.C.
Immunoassay of alpha-1-acid glycoprotein in the Cobas bio centrifugal analyzer.
Clin. Chem. 1988; 34, 2316-2320

233.- VILLAR ORTIZ,J.;SANCHEZ GUIJO,P.;NUÑEZ CASTAIN,C. y colb.
Estudio de las glicoproteínas séricas según el carácter de insulinodependencia y según el tiempo de evolución.
Rev. Clín. Esp. 1974; 134, 221-226

234.- VOULGARI,F.;CUMMINS,P.;GARPECKI,T.I., et al.
Serum levels of acute phase and cardial proteins after myocardial infarction, surgery and infection.
Br. Heart. J. 1982; 48, 352-356

235.- WALDENSTROM,J.
Mieloma múltiple.
Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1975

236.- WALKER,O.;BIRKETT,D.J.;ALVAN,G., et al.
Characterization of chloroquine plasma protein binding in man.
Br. J. Phonmac. 1983; 15, 375-377

237.- WANG,H.P. and CHU,C.I.T.
A solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of human plasma alfa-1-acid glycoprotein.
Clin. Chem. 1979; 25, 546-549

238 - WEEKE,B. and JARNUM,S.
Serum concentration of 19 serum proteins in Crohn's disease colitis.
Gut 1971; 12, 297-302

239.- WEEKE,B.;WEEKE,E.;BENDIXEN,G.
The variation in twenty-one serum proteins before and after renal transplantation.
Acta Med. Scand. 1971; 189; 113-118

240.- WEEKE,B.;WEEKE,E. and BENDIXEN,G.
The variation in twenty-one proteins before and after renal transplantation.
Acta Med. Scand. 1971; 189, 119-123

241.- WEEKE,B. and KRASILNIKOFF,P.A.
The concentration of 21 serum protein in normal children and adults.
Acta Med. Scand. 1972; 192, 149-155

242.- WEICHSELBAUM,F.
Proteínas. En análisis clínicos por fotocolorimetría.
Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1965

243.- WEIDEN,S.
Serum hexosamine levels in health and disease.
J. Clin. Path. 1958; 11, 177

244.- WEIDINGER,S.;MULLER,T.;SCHWARZFISCHER,P., et al.
Three new orosomucoid (ORM) variants revealed by isoelectric focusing and print immunofixation.
Hum. Genet. 1987; 77, 286-288

245.- WELLS,C.;BOG-HAN,T.C.;COOPER,T.H., et al.
The use of concavalin crossed immuno-affino-electrophoresis to detect hormone-associated variations in alpha-1-acid glycoprotein.
Clin. Chim. Acta. 1981; 109, 59-67

246.- WERNERER,M. and ODENTHAL,D.
Serum protein changes after gastrectomy as a model of acute phase reaction.
J. Lab. Clin. Med. 1967; 70, 302-310

247.- WEST,M.A.;VILLIAR,T.R.;MAZUSKI,J.E., et al.
Endotoxin modulation of hepatocyte secretory and cellular protein synthesis is mediated by kupffer cell.
Arch. Surg. 1988; 123, 1400-1405

248.- WHITEHEARD,P.H.;FLEWETT,T.H.;FOSTER,J.R., et al.
Alpha-1-acid glycoprotein: Chromatography.
Nature 1965; 208, 915

249.- WHURMANN,F. and MARKI,H.
Disproteinemias y paraproteinemias.
Ed. Científico Médica. Barcelona, 1965

250.- WILLARD,D.
Méthode practique de diagnostic et d'evolution de l'infection à la période néonatale.
Pédiatrie 1984; 39, 395-398

251.- WILLARD,D.;MESSER,J.;GILLES,L., et al.
Surveillance des marqueurs de l'inflammation et rationalisation de l'antibiothérapie chez l'enfant.
Presse Médicale 1985; 14, 1643-1644

252.- WINKEL,P.;STATLAND,B.E.;NIELSEN,M.U.
Biologic and analytic components of variation of concentration values of selected serum proteins. Within-day variation in a group of healty young men.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1976; 36, 531-537

253.- WINZLER,R.J.
Glicoproteins. The plasma proteins.
Academic. Press. 1960, 1

254.- WINZLER,R.J. and WHITEHEAD,P.H.
Glycoproteins. Metabolism.
Arch. Biochem. Biophys. 1968; 126, 657-664

255.- WOLLHEIM,F.A.;PHIL,B.;EKELUND,G., et al.
Immunoglobulins and acute phase reactants in man after major hepatic resection.
Scand. J. Gastroent. 1969; 4, 249-256

256.- WROBLESKI,F.;LADUE,J.S.;KARMEN,A.
Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction.
Science 1954; 120, 497

257.- YAMAUCHI,T. and YAMASHINA,I.
Isolation and analysis of glycopeptides from polymorphic variants of alfa-1-acid glycoprotein of human plasma.
J. Biochem. 1969; 66, 213-223

258.- YAP,A.K.L.;FISH,R.G.;KEEN,C.W.
Acute phase glycoproteins in sera of patients with sarcomas receiving methotrexate infusion therapy.
Clin. Biochem. 1985; 18, 70-72

. . . . . .

I N D I C E

I N D I C E

PROLOGO 1

AGRADECIMIENTOS 3

ABREVIATURAS 5

I.- INTRODUCCION:

Metabolismo 15

Funciones 17

Alfa-1-GA. Variantes 39

" " " en condiciones normales 42

" " " y ejercicio físico 52

" " " y malnutrición crónica 53

" " " y nefropatías 54

" " " y enfermedad inflamatoria intest.. 56

" " " y reumatismos 58

" " " en el Síndrome de Behcet's 61

" " " y cirugía 62

" " " y hemopatías malignas 65

II.- HIPOTESIS DE TRABAJO 66

III.- MATERIAL 68

IV.- METODOS 77

V.- RESULTADOS 79

VI.- ESTUDIO ESTADISTICO 110

VII.- GRAFICAS 120

VIII.-COMENTARIOS y DISCUSION:..... 127

A.- Alfa-1-GA en normales 127
B.- " " " e infecciones 129
C.- " " " y neoplasias malignas 134
D.- " " " e infarto agudo de miocardio... 141
E.- " " " y diabetes mellitus 145
F.- " " " y hepatopatías 152

IX.- CONCLUSIONES 160

X.- BIBLIOGRAFIA 162