

3. BRUCE, R. A. y HAGEN, J. M. V.—Amer. Heart J., 47, 785, 1954.
4. CABRERA, E. y MONROY, J. R.—Amer. Heart J., 43, 661, 1952.
5. CURTIN, J. Q.—Amer. Heart J., 44, 884, 1952.
6. DE LA CRUZ, M. V. y DA ROCHA, J. P.—Amer. Heart J., 51, 782, 1956.
7. DONZELLOT, E. y D'ALLAINES, F.—*Traité des Cardiopathies Congénitales*. Masson, París, 1954.
8. ESPINO VELA, J. y MATA, L. A.—Amer. Heart J., 51, 284, 1956.
9. FRIEDBERG, C.—*Diseases of the Heart*. Saunders, Philadelphia, 1956.
10. FORGACS, P.—Brit. Heart J., 9, 27, 1946.
11. GOODWIN, J. F.; WYNN, A. y STEINER, R. E.—Amer. Heart J., 45, 144, 1953.
12. GOTZSCHE, H. y FALHOLT, W.—Amer. Heart J., 47, 587, 1954.
13. GOULD, S. E.—*Patología del corazón*. Editorial Beta. Buenos Aires, 1956.
14. HERNANDEZ, F. A.; ROCHKIND, R. y COOPER, H. R.—Amer. J. Card., 1, 181, 1958.
15. KAPLAN, H. S. y ROBINSON, S. J.—*Las cardiopatías congénitas*. Ed. Alhambra. Madrid, 1956.
16. KILBY, R. A.; DUSHANE, J. W.; WOOD, E. H. y BURCHELL, H. B.—*Medicine*, 35, 161, 1956.
17. KISTIN, A. D.; EVANS, J. M. y BRIGULIO, A. E.—Amer. Heart J., 50, 634, 1955.
18. KISTIN, A. D.; EVANS, J. B. y BRIGULIO, A. E.—Amer. Heart J., 55, 366, 1958.
19. KOHOUT, F. W.; SILBER, E. N.; SCHICHTER, J. G. y KATZ, L. N.—Amer. Heart J., 50, 337, 1955.
20. LEV, M.—*Autopsy diagnosis of Congenitally malformed Hearts*. Thomas, Springfield, 1953.
21. LEV, M.; GIBSON, S. y MILLER, R. A.—Amer. Heart J., 49, 724, 1955.
22. LYNCH, D. L.; ALEXANDER, J. K.; HERSSBERGER, R. L.; MISE, J.; DENNIS, E. W. y COOLEY, D. A.—Amer. J. Card., 1, 404, 1958.
23. MARTIN, J. A. y LEWIS, B. M.—Amer. Heart J., 43, 621, 1952.
24. MAYER, F. E.; NADAS, A. S. y ONGLEY, P. A.—Circulation, 16, 1057, 1957.
25. NEILL, C. A. y BRINK, A. J.—Circulation, 12, 612, 1955.
26. PRIOR, J. T.—Amer. Heart J., 46, 649, 1953.
27. REINHOLD, J. y NADAS, A. S.—Amer. Heart J., 47, 405, 1954.
28. ROGERS, H. M. y EDWARDS, J. E.—Amer. Heart J., 36, 28, 1948.
29. SOBIN, S. S.; CARSON, M. J.; JOHNSON, J. L. y BAHER, C. R.—Amer. Heart J., 48, 416, 1954.
30. SODI PALLARES, D. y MARSICO, F.—Amer. Heart J., 49, 202, 1955.
31. STAHLMAN, M.; KAPLAN, S.; HELMSWORTH, J. A.; CLARK, L. C. y SCOTT, H. W.—Circulation, 12, 813, 1955.
32. TAUSSIG, H. B.—*Congenital Malformations of the Heart*. The Commonwealth Fund, New York, 1947.
33. TAUSSIG, H. B. y BING, R. J.—Amer. Heart J., 37, 551, 1949.
34. TESTUT, L.—*Anatomía Humana*. Salvat. Barcelona, 1947.
35. TORNER-SOLER, M.; MORATO-PORTELL, J. M. y BALAGUER-VINTRO, J.—Amer. Heart J., 53, 213, 1957.
36. TUCHMAN, H.; BROWN, J. F.; HUSTON, J. H.; WEINSTEIN, A. B.; ROWE, G. G. y CRUPTON, C. W.—Amer. J. Med., 21, 481, 1956.
37. VAN LINGEN, B. y BAUERSFELD, S. R.—Amer. Heart J., 50, 13, 1955.
38. VAN LINGEN, B.; McGREGOR, M.; KAYE, J.; MEYER, M. J.; JACOBS, H. D.; BRAUDO, J. L.; BOTHWELL, T. H. y ELLIOT, G. A.—Amer. Heart J., 43, 77, 1952.
39. WILSON, F. N.; ROSENBAUM, F. F. y JOHNSTON, F. D.—Adv. Int. Med., 2, 1, 1947.
40. WITTENBORG, M. H. y NEUHAUSER, E. B. D.—Circulation, 11, 462, 1955.

ORIGINALS

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS EN LA COLOSTASIS EXPERIMENTAL

I. Alteraciones de la lipemia y sus fracciones y de las lipoproteínas. Acción del colato sódico sobre el lipidograma.

R. INFANTE MIRANDA y E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

Clinica Médica Universitaria y Sección del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Granada.

Profesor: E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

En la ictericia obstructiva humana y en la obtenida experimentalmente en diversos animales por ligadura de las vías biliares se observa de manera constante una marcada elevación de los lípidos sanguíneos. Esta hiperlipemia, que abarca a todas las fracciones (colesterol, fosfolípidos y grasa neutra), aunque es generalmente aceptada, tiene para algunos autores un origen diferente. El aumento del colesterol fué primeramente achacado a la falta de eliminación de esta sustancia por la bilis. Pronto se vió que la cantidad eliminada por vía biliar (0,5-1 gramo diario) es insuficiente para producir una hipercolesterinemia tan marcada, mucho más teniendo en cuenta que de esta pequeña cantidad que pasa normalmente al intestino se pierde en parte como coprosterol, otra se transfor-

ma en otras sustancias esteroideas y, finalmente, el resto vuelve de nuevo al hígado, cerrando así el círculo enterohepático.

Para JIMÉNEZ DÍAZ y CASTRO MENDOZA¹ se trata de una hiperlipemia de movilización y de transporte, apoyándose en la afectación de todas las fracciones y en la disminución del contenido en grasa de los depósitos. Por su parte, EYERS y cols. creen que el colesterol acumulado en la sangre es de origen hepático² y guarda una estrecha relación con el aumento de sales biliares. Inyectando colato intravenosamente aparece una hipercolesterinemia³ semejante a la que obtienen por ligadura de colédoco⁴. Refuerzan su tesis con el hallazgo de hipercolateremias acompañando a hipercolesterinemias de diverso origen⁴. El mismo efecto hipercolesterimante tiene la inyección de algunos detergentes como el Tritón y Tween 80^{5, 6} y⁷ y la inyección sostenida de emulsiones de fosfátidos o triglicéridos⁸ y⁹.

Pretenden FREDRICKSON y cols.¹⁰ que en ratas ligadas de colédoco existe un aumento en la síntesis hepática del colesterol, lo que no ha sido confirmado por LANDON y GREENBERG¹¹.

Basándose en sus propias experiencias de inducción de hipercolesterinemias por inyección de fosfátidos, colatos, etc., y en la imposibilidad de demostrar ningún cambio en la absorción intestinal, síntesis, excreción, destrucción o mo-

vilización del colesterol,^{3, 4, 8, 9, 12 y 13}, FRIEDMAN y BYERS piensan que el acúmulo de esta sustancia en la sangre no es consecuencia de ninguna alteración en su metabolismo, sino de un cambio físico-químico, condicionado por otras sustancias, que da lugar a un aumento de su capacidad de fijación (trapping) a las proteínas plasmáticas, lo que impide su depósito en el tejido adiposo, hígado, etc.

Finalmente, FAVARGER¹⁴ opina que el colesterol atraviesa la membrana celular en forma esterificada. El aumento de sales biliares por inyección o retención biliar inhibiría la esterificación, y así la colesterina en forma no esterificada sería incapaz de pasar a los tejidos quedando en el plasma.

El fraccionamiento alcohólico de las lipoproteínas del suero en la colostasis humana demuestra un aumento de la fracción β , especialmente a expensas de su contenido en fosfolípidos con disminución relativa de la α .¹⁵ Estos hallazgos han sido posteriormente confirmados por fraccionamiento electroforético.^{16, 17, 18, 19 y 20}

Cualquiera que sea el origen de esta hiperlipemia, es evidente que, aparte la alteración cuantitativa, estos lípidos tienen propiedades físico-químicas anormales a juzgar por la diferencia de reparto en las fracciones lipoproteicas. Pero esta anormalidad de las moléculas puede depender de los lípidos propiamente dichos o de las proteínas que les sirven de soporte. Con el fin de penetrar en este problema estudiamos, en primer lugar, la intensidad de la hiperlipemia y sus fracciones después de establecida la obstrucción biliar; el segundo, el lipidograma por electroforesis en papel, comparando sus modificaciones con las de la lipemia y el proteinograma, determinando no sólo el reparto de las fracciones lipoproteicas, sino su calidad, por medio de la dosificación de colesterina y fosfolípidos en estas fracciones. Finalmente, y pensando en el

possible papel causal de las sales biliares en estas alteraciones del espectro lipídico del suero, comparamos los diferentes lipidogramas obtenidos durante la evolución del animal icterico con los correspondientes a estos mismos sueros a los que previamente se había añadido "in vitro" colato sódico a concentraciones crecientes.

MATERIAL.

Se han empleado 25 perros, machos, de la misma edad aproximadamente, con buen estado de salud y nutrición. Despues de tomar basales de sangre en varios días, los animales, en ayunas, fueron anestesiados con morfina-narcovenol. Empleando material e instrumental estéril, se hizo una incisión abdominal siguiendo la línea alba y penetrando en cavidad peritoneal. Una vez expuestas las vías biliares, se ligó el colédoco con seda gruesa a cuatro niveles sin excluir la vesícula.

Los animales, bajo protección antibiótica, no sufrieron infección postoperatoria, y a las 24-36 horas comenzaron a comer y beber. La ictericia obtenida con este procedimiento llega a su punto máximo a los 12-14 días de la intervención, y al ceder espontáneamente las ligaduras regresa en 4-5 días.

La lipemia total se determinó por el método de SWAHN²¹, la colesterina según SOLS²² y los fosfolípidos por extracción con etanol-acetona-éter y valoración del P inorgánico del extracto (previamente digerido con sulfúrico-nítrico) con molibdato amónico-sulfito sódico-hidroquinona²³. La electroforesis se llevó a cabo en aparato Leres, sobre bandas de papel Arche 304, de 28 × 28 centímetros. Se tiñeron las proteínas con azul de bromfenol según DURRUM²⁴ y las lipoproteínas con Sudán negro según la técnica de SWAHN²⁵, modificada. La dosificación de colesterina y fosfolípidos en los eluatos del papel correspondientes a las fracciones lipoproteicas se hicieron por técnicas personales^{26 y 27}.

RESULTADOS.

I. Evolución "in vivo" en la colostasis experimental.

Lipemia y fracciones.—Las cifras basales obtenidas se resumen en el siguiente cuadro:

CUADRO I

	Media (M) mg. %	Desviación típica σ	E. M. M.	E. P. M.	E. P. σ
Lipidos totales	702	10,63	2,122	1,433	1,014
Colesterina	230	43,33	9,466	6,384	4,797
Fosfolípidos	226	26,72	9,451	3,881	2,745

En todos los casos la lipemia, la colesterina y los fosfolípidos se elevaron dentro de las veinticuatro horas siguientes a la intervención, aumentaron en los días siguientes y descendieron rápidamente a cifras normales al ceder la ligadura del colédoco. El aumento de fosfolípidos fué proporcionalmente mayor que el de lípidos totales y colesterina, lo que se reflejó en una disminución del cociente colesterina-fosfolípidos. La figura 1 presenta la evolución típica de estos datos en uno de los animales operados.

Lipoproteínas.—El lipidograma normal del perro presenta dos fracciones claramente diferenciadas (fig. 2): una, con movilidad de alb.- α_1 -globulina, que llamamos fracción α , y otra, que emigra a nivel de las β_2 - β_3 -globulinas o fracción β . La primera, mucho más intensa, representa la mayor parte de los lípidos sanguíneos (cuadro II) y contiene relativamente casi todos los fosfolípidos; la lipoproteína β es, por el contrario, más rica, proporcionalmente, en colesterina.

En la banda electroforética no existen lípidos

CUADRO II

	Lípidos totales	Colesterina	Fosfolípidos	Colesterina Fosfolípidos
α -lipoproteínas	75 - 80 %	75 - 80 %	85 - 90 %	0,83 - 0,94
β -lipoproteínas	20 - 25 %	20 - 25 %	10 - 15 %	1,33 - 2,50

en la zona intermedia entre las lipoproteínas α y β . Entre esta última y el punto de partida hay una pequeñísima cantidad, que aumenta si el suero no se ha recogido en ayunas, de lo que deducimos que se trata de quilomicrones.

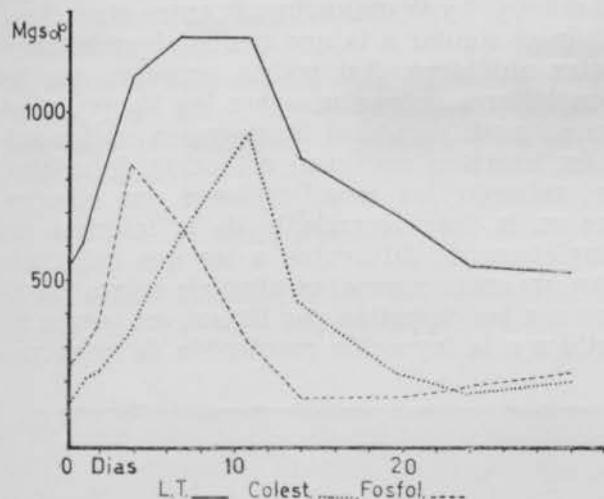


Fig. 1.—Evolución de las cifras de lípidos totales, colesterina y fosfolípidos en suero, de un perro ligado de colédoco. La colestasis se produjo el día 1 y el día 11 de evolución cedieron las ligaduras, lo que se reflejó en una rápida caída de las cifras del lipemia y en un marcado descenso de la colema con aparición de pigmentos en heces.

En los perros ligados, ya en las primeras horas se observa (fig. 2) una disminución de la movilidad electroforética de la lipoproteína α , que en días sucesivos se va ensanchando hasta ocupar todo el espacio, normalmente libre, entre la α y β -lipoproteína. Llega así a fundirse con la fracción β , dando una fracción única, intensa y homogénea. Esta imagen coincide con el punto máximo de colostasis. Al desaparecer la ob-

trucción se observa, junto a la fracción anterior, otra pequeña con movilidad de alb.- α_1 -globulina (o sea, con movilidad de lipoproteína α normal), que va siendo cada vez más intensa a la vez que va desapareciendo la que ocupa la zona α - β .

En este momento se observan tres fracciones: la α normal, otra intermedia y la β normal. Al cabo de 4-5 días el lipidograma vuelve a la normalidad, persistiendo a veces un ligero refuerzo de la β .

El contenido relativo en colesterina y fosfolípidos de las fracciones también se modifica constantemente: la fracción α es cada vez más pobre en colesterina, con un cociente colesterina/fosfolípidos anormalmente bajo durante la fase ascendente de la ictericia. Al normalizarse el lipidograma, la composición de sus fracciones vuelve a cifras normales. En el cuadro III se observa bien esta evolución, correspondiente a uno de los animales.

CUADRO III

Fecha	Colesterina		Fosfolípidos		Colest./fosf.	
	α	β	α	β	α	β
20-I (basal).	84	16	90	10	0,93	1,60
23-I	71	29	86	14	0,82	2,07
24-I	51	49	72	28	0,71	1,75
26-I	24	76	60	40	0,40	1,90
29-I	27	73	58	42	0,46	1,74
1-II	25	75	67	33	0,37	2,28
5-II	35	42	23	58	15	1,30
15-II	64	36	76	24	0,85	1,50
21-II	76	24	81	19	0,94	1,26

Contenido relativo en colesterina y fosfolípidos de las fracciones lipoproteicas durante la experiencia (perro 21). El dia 29-I las cifras de bilirrubina (13,3 mg. por 100) y lípidos (1,223 mg. por 100) alcanzaron su máximo nivel. Al dia siguiente se soltó la ligadura, comenzando a ceder la colostasis y apareciendo las tres fracciones características de este momento. El dia 21-II se habían normalizado todos los datos.

II. Estudio "in vitro" de la acción del colato sódico sobre el lipidograma.

Después de hacer diluciones seriadas de colato sódico en suero se incubaron durante cuatro horas, a 37°, junto con otra muestra del mismo suero sin colato. Al cabo de este tiempo se hizo electroforesis simultánea sobre la misma banda, y por tanto en las mismas condiciones, de cada una de las muestras de suero.

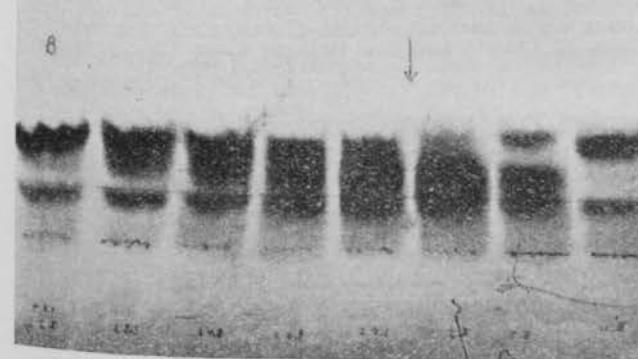


Fig. 2.—Evolución completa del lipidograma después de la ligadura de colédoco. La sangre basal (B) fué obtenida inmediatamente antes de la intervención. La flecha indica el momento en que se produjo la permeabilización del colédoco.

En el suero normal (fig. 3) el colato produce un aumento de movilidad de la fracción α , que con la mayor concentración de colato (1/100) se difumina, llegando casi a desaparecer. La fracción β aumenta en intensidad de una manera proporcional, pero no se modifica su movilidad.

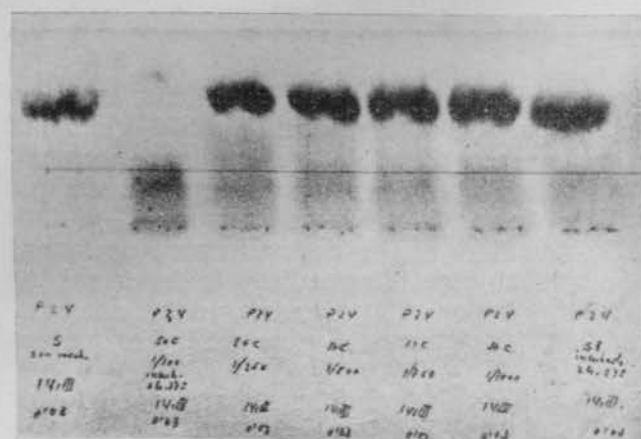


Fig. 3.—Acción del colato sódico sobre el lipidograma de suero normal. Se observa cómo a medida que aumenta la concentración de colato se hace mayor la movilidad de la fracción α , que tiende a desaparecer. Las dos muestras de los extremos corresponden al mismo suero (sin colato) con y sin incubación.

Si repetimos la experiencia con un suero de animal con intensa ictericia con el lipidograma de fracción única ya descrito, observamos (figura 4) cómo aparece con cantidades mínimas de colato (1/1.000) una nueva fracción con movilidad de α lipoproteína normal. Al aumentar la concentración de colato esta fracción se comporta como la α del suero normal: aumenta su movilidad hasta llegar a esfumarse.

DISCUSIÓN.

No resulta sorprendente el hallazgo de profundas alteraciones en las lipoproteínas de los sueros ictericos si consideramos la alteración general del metabolismo lípido a que da lugar la colostasis (hiperlipemia, esteatorrea, xantelasma, etc.). Sí es notable, en cambio, la precocidad con que se observan estas modificaciones en moléculas tan complejas y especializadas como son las lipoproteínas.

En la primera fase (progresiva) de la ictericia experimental la fracción que tiene mayor velocidad de emigración, y que llamamos α , se hace cada vez más lenta y se ensancha hacia el punto de partida llegando a unirse finalmente con la fracción β . Se podía pensar que el exceso de lípidos que aparecen en el plasma se une a globulinas (α_2 , α_3 y β_1) que normalmente transportan mínimas cantidades de lipoproteínas. Pero aquí no se trata sólo de que aparecen lípidos donde no los había, sino que desaparece la fracción α normal, que emigra con la alb.- α_1 -globulina y las nuevas lipoproteínas son por su movilidad y contenido en colesterolina y fosfolípidos anormales. Tampoco puede invocarse que en la

colostasis, como en otros estados, aumenten ciertas globulinas y por lo tanto también aparezcan aumentados los lípidos unidos a ellas. Las alteraciones que hemos observado en el proteinograma²⁴ hacen desechar por completo esta idea.

Lo que resulta evidente es que la alteración del lipidograma es tanto más intensa cuanto más lo es la colostasis (fase progresiva) y que inmediatamente después de reanudarse el paso de la bilis al intestino (fase regresiva) aparece una fracción α de movilidad normal.

La acción de las sales biliares sobre el lipidograma del suero normal del hombre y algunos animales se conoce desde los trabajos de MORA²⁵, BIZARD²⁶ y²⁸ y WARENBOURG²⁹, entre otros. Esta acción es similar a la que tienen algunos detergentes aniónicos. Así podría pensarse que las sales biliares actuarían sobre las lipoproteínas séricas modificando el lipidograma en los animales ictericos con gran retención de colatos. Sin embargo, las modificaciones que observamos en la fase ascendente de la ictericia son completamente diferentes a las que inducimos sobre un suero normal al añadirle colato "in vitro" y a las descritas por BIZARD en perros sometidos a la inyección mantenida de estas sus-

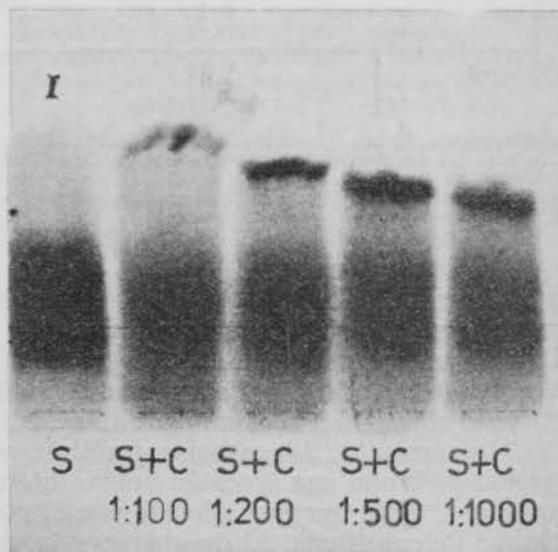


Fig. 4.—Acción del colato sódico "in vitro" sobre el lipidograma de suero icterico. Al añadir colato en concentraciones mínimas (1/1.000) reaparece una fracción α de movilidad normal que se hace más rápida al aumentar la cantidad de colato. El lipidograma con fracción única (I) corresponde al suero sin adición de sal biliar.

tancias. Por lo tanto, las sales biliares deben encontrarse en el suero icterico en un estado distinto al que están en un suero normal de animal inyectado con colato o en la mezcla "in vitro" suero + colato. De ahí la falta de "acción de detergente aniónico" de esta sustancia sobre las lipoproteínas del suero icterico.

Al comparar el lipidograma de un animal con obstrucción completa con el del mismo animal al día siguiente de permeabilizarse el colédoco, vemos que el paso de una imagen con fracción α a otra con reaparición de una fracción α

normal es perfectamente reproducible al añadir "in vitro" colato sódico a concentraciones mínimas sobre este mismo suero con fracción única (figura 5).

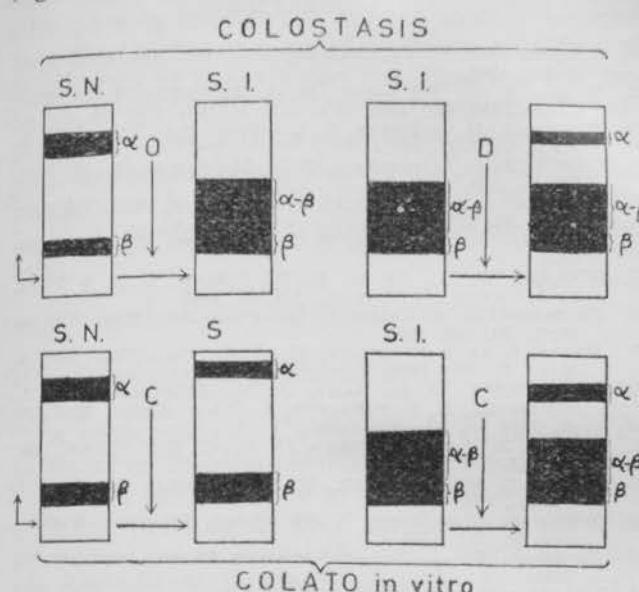


Fig. 5.—Esquema representativo de las variaciones del lipidograma después de la obstrucción (O →) y desobstrucción (D →) del coléodoce y por la adición "in vitro" de colato sódico a suero normal (S N) e icterico (S I).

La explicación que damos a estos hechos es la siguiente: En las primeras horas de establecerse la colostasis se produce un brusco aumento de lípidos y sales biliares en la sangre. Los primeros perturban gravemente la eucoloidad del plasma y las segundas son muy tóxicas en estado libre. El hígado, para defenderse de esta verdadera invasión y mantener la homeostasis, solubiliza a los lípidos uniéndolos a proteínas (*); pero estas cenapsas, verdaderas "lipoproteínas de emergencia", son distintas de las normales, como lo demuestra su anormal contenido de colesterolina y fosfolípidos y el hecho de estar ligadas a globulinas que en estado basal apenas transportan lípidos (α_2 , α_3 y β_1).

Esta unión entre lípidos y proteínas se haría precisamente a través de las sales biliares, como supone TAYEAU³¹. Esto explicaría, además de la falta de acción de las sales biliares del suero icterico sobre el lipidograma en la fase ascendente, la falta de acción tóxica sobre el organismo al no poder traspasar, unidas como están a las lipoproteínas, la membrana celular. Concentraciones de sales biliares inferiores a las encontradas en sueros ictericos producen una marcada hemólisis "in vitro" o al inyectarlas intravenosamente.

La existencia de lipoproteínas anormales en la ictericia obstructiva, presumida desde hace tiempo, se ha visto confirmada por los trabajos de EDER y cols.³² y FURMAN y cols.³³ y ³⁴, demostrando por fraccionamiento de Cohn, ultracentrifugación y electroforesis la presencia en el

suero icterico de moléculas lipoproteicas de composición y propiedades físicas atípicas.

Al desprenderse la ligadura del coléodoce la bilis vuelve a llegar al intestino. Parte de las sales biliares sabemos que se reabsorben y pasan nuevamente en estado libre a la circulación. La excreción de colatos en la bilis debe ser en los primeros momentos de la desobstrucción muy grande, por lo que es lógico suponer que también aumente proporcionalmente la reabsorción, apareciendo en la circulación cantidades no muy elevadas, pero sí anormales de sales biliares en estado libre, sin conjugar. Estos colatos, actuando por acción de presencia como en la experiencia "in vitro", modifican el lipidograma en el mismo sentido que si las mezclaráramos directamente al suero con lipidograma de fracción única.

Finalmente, estos enlaces anormales entre proteínas, lípidos y sal biliar se destruyen en el propio hígado, metabolizándose o pasando a los depósitos los dos primeros y eliminándose con las bilis los colatos.

Esta aparente influencia de las sales biliares en el mantenimiento de la hiperlipemia por formación de "lipoproteínas de emergencia" estaría de acuerdo con la tesis matenida por FRIEDMAN y cols. de que son los colatos los responsables de la hiperlipemia, tanto cuando se inyectan intravenosamente como en la colostasis. Sin embargo, las alteraciones del lipidograma encontradas por BIZARD y cols.²⁸ después de inyectar sales biliares no son comparables a la que nosotros observamos en el curso de la ictericia obstructiva, lo que, por otra parte, era de esperar dada la diferencia entre la simple inyección de colato a un animal sano y el aumento de esta sustancia en la colostasis con un hígado en condiciones de inferioridad y acompañado de alteraciones cuantitativas y cualitativas en los lípidos, proteínas, glucoproteínas, etc.³⁵.

Desde luego, aunque no creamos que sea la retención de sales biliares la causa que produzca la hiperlipemia, por las razones que acabamos de apuntar, sí en cambio consideramos que son los colatos a través de la formación de lipoproteínas atípicas los que mantienen esta hiperlipemia.

Hay algo, a nuestro juicio, distinto de los colatos, que pone en marcha la hiperlipemia y que la aumenta a expensas de los depósitos grasos. En esto coincidimos plenamente con la idea de JIMÉNEZ DÍAZ y cols.¹ de que se trata, al menos en parte, de una hiperlipemia de movilización. Nada más gráfico en este sentido que la desaparición casi absoluta de tejido adiposo subcutáneo, mesentérico, etc., que sufren los animales con sólo tres o cuatro semanas de evolución de su obstrucción biliar, aun alimentándose normalmente y manteniendo una buena absorción intestinal, como estos mismos autores han demostrado³⁶.

Sería interesante comprobar si en estas condiciones existe un aumento del "factor movilizan-

(*) Más de un autor ha llamado la atención sobre la transparencia y falta de aspecto lipémico de los sueros ictericos, a pesar de que a veces contienen hasta 2 gr. por 100 de lípidos.

te de la grasa", que ha sido recientemente aislado por SEIFTER y BAEDER³⁷ en el plasma normal del hombre y diversos animales, y la posible relación de esta sustancia con la que encontraron en 1942 JIMÉNEZ DÍAZ y CASTRO MENDOZA³⁸ en el suero de perro ligado de colédoco y que provocaba al inyectarla a ratas sanas una movilización de los depósitos grasos.

RESUMEN.

Se hace una breve revisión sobre las alteraciones de la lipemia, colesterinemia y fosfolipidemia y lipoproteínas séricas en la ictericia obstructiva, comentando las hipótesis lanzadas para explicar estas alteraciones.

La observación experimental se hace sobre 25 perros a los que se les produce una obstrucción biliar total por ligadura de colédoco. Al comienzo de la experiencia se hacen basales de lipemia, colesterinemia y fosfolipidemia. Igualmente se estudia el lipidograma por electroforesis, determinando, además del reparto cuantitativo de sus fracciones, el contenido en colesterolina y fosfolípidos de las mismas por medio de una técnica personal.

Las lipoproteínas del suero de perro normal se dividen en dos fracciones, α y β lipoproteínas, de las cuales la α representa el 75-80 por 100 y la β el 20-25 por 100 restante. Esta última es proporcionalmente más rica en fosfolípidos que la primera, siendo el cociente colest./fosfol., de 2 y 0,9, respectivamente.

En el curso de la colostasis se observa una elevación de la lipemia y sus fracciones y una marcada alteración en la movilidad electroforetica de las lipoproteínas, así como de su contenido en colesterolina y fosfolípidos. Estas alteraciones son muy precoces y tanto más intensas cuanto más antigua es la obstrucción, normalizándose al desaparecer ésta. Ante el posible papel causal de la retención de sales biliares en las modificaciones del lipidograma, se estudia la acción del colato sobre sueros normales e ictericos "in vitro". Las sales biliares "in vivo" (perro ligado de colédoco) no alteran el lipidograma de la misma forma a como lo hacen "in vitro" al añadirlos a un suero normal. La adición "in vitro" de sales biliares a un suero icterico se manifiesta por un desdoblamiento de la fracción única del lipidograma análogo al que se observa espontáneamente en el suero del animal al soltarse la ligadura. Estos dos hechos se interpretan considerando que mientras hay obstrucción biliar se acumulan en la sangre gran cantidad de sales biliares que serían conjugadas en el hígado con el exceso de lípidos circulantes uniéndolos a globulinas que normalmente apenas transportan grasas. De esta forma se solubilizan los lípidos y se detoxican las sales biliares. En la fase descendente de la ictericia reaparecerían sales biliares libres en la sangre dando lugar al lipidograma con alteraciones simi-

lares a las obtenidas al añadir sales biliares "in vitro" a un suero icterico.

BIBLIOGRAFIA

- JIMÉNEZ DÍAZ, C. y CASTRO MENDOZA, H.—Rev. Clin. Esp., 2, 128, 1941.
- BYERS, S. O., FRIEDMAN, M. y MICHAELIS, F.—J. Biol. Chem., 188, 637, 1951.
- FRIEDMAN, M. y BYERS, S. O.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 78, 528, 1951.
- BYERS, S. O., FRIEDMAN, M. y MICHAELIS, F.—J. Biol. Chem., 184, 71, 1950.
- KELLNER, A., CORRELL, J. W. y CADD, A. T.—J. Exper. Med., 93, 373, 1951.
- FRIEDMAN, M. y BYERS, S. O.—J. Exper. Med., 97, 117, 1953.
- WADDELL, W. R., GEYER, R. P., SASLOW, I. M. y STARE, F. J.—Amer. J. Physiol., 174, 39, 1953.
- FRIEDMAN, M. y BYERS, S. O.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 90, 496, 1955.
- BYERS, S. O. y FRIEDMAN, M.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 92, 459, 1956.
- FREDRICKSON, D. S., LOUD, A. V., HINKELMAN, B. T., SCHNEIDER, H. S. y FRANTZ, I. D.—J. Exper. Med., 99, 43, 1954.
- LAMDON, E. J. y GREENBERG, D. M.—J. Biol. Chem., 209, 493, 1954.
- BYERS, S. O., FRIEDMAN, M. y MICHAELIS, F.—J. Biol. Chem., 188, 637, 1951.
- BYERS, S. O. y BIGGS, M. W.—Arch. Biochem. Biophysics, 39, 301, 1952.
- FAVARGER, P.—Exposés Annuels Bioch. Med., 15, 93, 1953.
- FASOLI y BONELLI.—(Cit. 14).
- EDER, H. A. y RUSS, E. M.—J. Clin. Invest., 31, 626, 1952.
- KUNKEL, H. G. y SLATER, R. J.—J. Clin. Invest., 31, 677, 1952.
- LINDHOLM, H.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 8, Supl. 23, 1956.
- MARNER, I. L.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 7, Supl. 21, 1955.
- NIKKILA, F.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 5, Supl. 8, 1953.
- SOLS, A.—Laboratorio (Granada), 5, 1, 1948.
- INFANTE, R. y NÚÑEZ, J.—Laboratorio (Granada) (en publicación).
- DURRUM, E., PAUL, M. y SMITH, E.—Science, 116, 428, 1952.
- INFANTE, R.—Rev. Clin. Esp. (en prensa).
- MORA, R. J., REBEYROTTE, P. y POLONOVSKI, J.—Bull. Soc. Chim. Biol., 37, 957, 1955.
- MORA, R. J. e INFANTE, R.—Laboratorio (en prensa).
- BIZARD, G., GUERRIN, F., VANLERENBERGHE, J. y WAREMBOURG, H.—Compt. Rend. Soc. Biol., 150, 388, 1956.
- BIZARD, G., GUERRIN, F. y VANLERENBERGHE, J.—Therapie, 11, 1.101, 1955.
- WAREMBOURG, H., NIQUET, G. y LEKIEFFRE, J.—Therapie, 10, 931, 1955.
- SWAHN, B.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 5, Supl. 9, 1953.
- TAYEAU, F.—Compt. Rend. Soc. Biol., 137, 240, 1943.
- EDER, H. A., RUSS, E. M., REES, R. A., WILBER, M. M. y BARR, D. P.—J. Clin. Invest., 34, 1.147, 1955.
- FURMAN, R. H., CONRAD, L. L. y HOWARD, R. P.—Circulation, 10, 586, 1954.
- FURMAN, R. H. y CONRAD, L. L.—J. Clin. Invest., 30, 713, 1957.
- INFANTE, R.—Algunos aspectos bioquímicos de la ictericia obstructiva experimental. Tesis doctoral. Granada, 1957.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C., MARINA, C. y ROMEO, J. M.—Rev. Clin. Esp., 36, 168, 1950.
- SEIFTER, J. y BAEDER, D. H.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 91, 42, 1956.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C. y CASTRO MENDOZA, H.—Rev. Clin. Esp., 7, 318, 1942.

SUMMARY

The changes in lipaemia, cholesterolaemia, phospholipidaemia and serum lipoproteins in obstructive jaundice are briefly reviewed. The views advanced as an explanation of such changes are commented upon.

An experimental observation was carried out on 25 dogs in which complete bile duct obstruction was produced by ligating the common bile duct. The experiment began with an estimation of the basal values of lipidaemia, cholesterolaemia and phospholipidaemia. The lipidogram was studied by electrophoresis and, in

2. Perfusion cálctica.

La prueba de la hipercalciuria provocada constituye, a nuestro parecer, un test más sensible para la percepción del tejido osteoide que la perfusión cálctica, puesto que no modifica ni la calcemia ni la actividad paratiroidea. Sin embargo, la perfusión cálctica es susceptible de proporcionar ciertos informes complementarios de gran interés, a condición de utilizar al mismo tiempo que las modificaciones del Ca urinario las de la fosfatemia y también las de la fosfaturia.

a) Las respuestas cálcticas.

Modificaciones de la calcaliuria.

La proporción de Ca excretado en la orina de 24 horas en la osteoporosis y osteomalacia después de la perfusión de gran cantidad de Ca (13 ó 18 mg. por kilo de peso corporal) es del mismo orden que el excretado en la orina de 9 horas después de la administración de 176 miligramos de Ca, pero aquí los resultados son menos contrastados que en la hipercalciuria provocada. Las cantidades transcritas en los cuadros IV y V muestran que en la *osteoporosis* el excedente de Ca encontrado en orina no es más que de un 28 a 55 por 100 (una sola vez el 70 por 100) del Ca perfundido, mientras que los aumentos obtenidos por la inyección de 176 mg. de Ca representan el 50 a 70 por 100 del Ca inyectado. Del mismo modo, en las *osteomalacias* el 14 por 100 del Ca perfundido reaparece en orina, mientras que en la hipercalciuria provocada los aumentos no exceden el 10 por 100.

Modificaciones de la calcemia.

Sólo constituyen un control de la validez de la prueba. Es evidente que en los sujetos hipocalcémicos el aumento corriente de 20 ó 30 miligramos de la calcemia después de inyectar 1,5 c. c. de gluconato de calcio (13 mg.) por kilo de peso corporal no es suficiente para poner en reposo las paratiroides; así, en estos casos, la perfusión es realizada con 2 c. c. de gluconato de Ca (18 mg.) por kilo de peso corporal.

b) Las respuestas fosforadas.

La perfusión cálctica modifica netamente la fosfatemia y más accesoriamente la fosfaturia.

Modificaciones de la fosfatemia.

En los *ostcoporóticos* se observa frecuentemente en el transcurso de la perfusión cálctica un aumento de la fosfatemia análogo al que se produce en el sujeto normal, es decir, que 6 horas después del comienzo de la perfusión la fosfatemia excede de 8 a 15 mg. en término medio

su valor inicial, como lo muestra el cuadro IV.

En las *osteomalacias* las respuestas son más variables: ausencia de modificación de la fosfatemia, como en los hiperparatiroides (Cau., 3 miligramos; Ham., 1 mg.; Selig., 2 mg. y Ardi., 3 mg.) o débiles aumentos pasajeros que no exceden los 9 mg. (Sel., 7 mg. y Cesl., 9 mg.) (cuadro V).

¿Se puede ver en ello una manifestación de inercia paratiroidea respecto a las modificaciones de la calcemia y pensar así que algunos *osteomalácticos* son hiperparatiroides cuya gran actividad los ha hecho insensibles a las variaciones de la calcemia? O más bien, ¿debemos admitir que el aumento de la calcemia en el transcurso de la perfusión cálctica favorece la precipitación de P en hueso? En este último caso el P se fija en la trama orgánica, rica en osteoide, y su concentración no aumenta en sangre. Si esta hipótesis fuera verdadera, la ausencia de hipervfosfatemia, luego de la perfusión cálctica en los *osteomalácticos*, sería un nuevo test de proliferación osteoide.

Modificaciones de la fosfaturia.

Presentan éstas menos interés. En los *ostcoporóticos* como en los *osteomalácticos* se observa una disminución de la fosfaturia de 24 horas tan variable como en los sujetos normales.

Parece que el aumento de la fosfaturia en el transcurso de la perfusión cálctica no se produce más que en los sujetos *hipoparatiroides*, como lo han demostrado HOWARD y cols.²⁴, GOLDMAN y BASSETT²⁵ y, en Francia, JUSTIN-BESANCON y colaboradores²⁶, KLOTS y VOISIN²⁶ y DECOURT y colaboradores²⁴.

B) Exploraciones hormonales.

1. Test de los esteroides genitales.

Tiene el inconveniente de que dura tres semanas. Este lapso es necesario para que se constituya suficiente trama orgánica como para reducir la calcaliuria espontánea y provocada.

La calcaliuria espontánea.

Mientras que la calcaliuria, ya baja de por sí en los *osteomalácticos*, no varía después de la administración de andrógenos o estrógenos durante tres semanas, la de los *ostcoporóticos*, generalmente elevada al comienzo, se reduce con frecuencia en proporciones importantes, como ya hemos insistido con PARLIER, CLÉMENT y DELAVILLE³¹ y³². He aquí algunos resultados:

La calcaliuria provocada.

Pareciera que no se puede medir con bastante precisión la edificación osteoide provocada

CUADRO IV
PERFUSION CALCICA EN LAS OSTEOPOROSIS

NOMBRE (Sexo)	Alteración ósea	Alteración renal	CALCEMIA			CALCALIURIA 24 horas			FOSFATEMIA				% Ca perfusado eliminado	
			0 horas	3 horas	Dif. 5 h.-6 h.	Testigo	Prueba	Dif.	0 horas	3 horas	6 horas	Dif. 5 h.-6 h.		
Gaut. ♂	Osteop.	Nl	104	122	+ 18	252	528	276	43	48	49	5	6	46
Batr. ♂	"	"	103	130	+ 27	263	474	211	38	37	36	- 1	- 2	33,5
Bert. ♂	"	"	105	144	+ 39	243	756	513	40	52	43	12	3	42
Teik. ♂	"	"	100	141	+ 41	198	550	252	37	42	40	5	3	33
May. ♂	"	"	100	?		276	470	194	36	30	34	- 6	- 2	29
Sauv. ♂	"	"	94	?		54	258	204	35	39	45	4	10	28,5
Pruv. ♂	"	"	96	128	+ 32	377	857	580	29	40	41	11	12	70
Nond. ♂	"	"	96	130	+ 34	317	642	325	27	40	32	13	5	34

CUADRO V
PERFUSION CALCICA EN LAS OSTEOMALACIAS

NOMBRE (Sexo)	CALCEMIA				FOSFATEMIA				CALCALIURIA 24 horas				% Ca perfusado	
	Testigo	3 horas	6 horas	Dif. 3 h.-6 h.	Testigo	3 horas	6 horas	3 h.-6 h.	Testigo	Prueba	Diferencia			
Caudel. ♂	96	136	120	40	24	25	28	22	3	- 3	59	204	+ 145	13
Hamme. ♂	91	124	104	33	13	28	33	29	5	1	60	96	+ 36	4
Selig. ♂	94	127	33			22	27	24	5	2	32	160	+ 128	13
Selb. ♂	90	136	111	36	21	24	32	31	8	7	39	228	+ 189	13
Ardi ♂	96	130	104	36	8	27	30	30	3	3	14	97	+ 83	9,5
Sm. Cesl. ♂ ...	99	149	50			21	30	30	9	9	83	210	+ 127	10

A causa de su hipocalcaliuria, todos estos enfermos han sido perfusados con 2 c. c. por kilo de peso corporal, o sea, 17,8 mg. de Ca/kg.

CUADRO VI
TEST DE LA CORTISONA EN LA OSTEOPOROSIS Y OSTEOMALACIA

NOMBRES (Sexo)	CALCEMIA			CALCALIURIA			FOSFATEMIA			FOSFATURIA			
	Antes	Después	Dif.	Antes	Después	Dif.	Antes	Después	Dif.	Antes	Después	Dif.	
OSTEOPOROSIS													
Pruv. ♂	96	97	+ 1	360	508	+ 148	29	33	+ 4	824	1.024	+ 400	
Andri. ♂	102	99	- 3	199	229	+ 30	33	33	0	1.082	958	- 124	
Leri. ♂	99			99			41			524			
Bab. ♂	101	104	+ 3	145	78	- 67	36	30	- 6	822	871	+ 49	
Teil. ♂	100	?	?	198	293	+ 95	37	?	?	710	810	+ 100	
OSTEOMALACIA													
Steve. ♂	84	91	+ 7	19	20	+ 1	30	48	+ 18	664	1.000	+ 336	Hiperglucemia, 3 gr.
Sm. Cesl. ♂	93	92	- 1	83	27	- 56	21	19	- 2	285	200	- 85	
Campol. ♂	94	99	+ 5	23	25	0	42	43	+ 1	561	475	- 86	Un año ap. vit. D.
Selig. ♂	94	90	- 4	6	6	0	27	31	+ 4	551	302	- 249	

NOMBRES	Calcaliuria, término medio, en mg. (de 3 días). Antes del tratamiento		Calcaliuria, término medio, en mg. (de 3 días). Después del tratamiento	
Señora Chur.....	300		3 mg. de dietilestilboestrol durante 18 días, 108.	
Señora Bid.....	308		3 mg. de exoestrol durante 18 días, 110.	
Señora de Cou.....	304		25 mg. de testosterona, tres veces por semana, durante tres semanas, 151.	
Señora Laf.....	265		225 mg. de testosterona en tres semanas, 117.	

por las hormonas genitales comparando los resultados de la prueba de hipercalcaliuria provocada antes y durante el tratamiento.

Algunas veces las diferencias son evidentes, como lo muestran los siguientes resultados obtenido con PARLIER: En el señor Boul., de 40 años de edad, con una osteoporosis de origen indeterminado, la cantidad de Ca que se reencuentra en orina después de la inyección pasa del 60 por 100 al 25 por 100 después de tres semanas de estilboestrol (2 mg. diarios) y testosterona (25 mg. cada cinco días) y al 15 por 100 después de dos meses del mismo tratamiento.

Asimismo, en la señora Gas., de 56 años de edad, con una osteoporosis de tipo menopáusico, la eliminación del Ca inyectado, que alcanzaba el 55 por 100, se redujo al 18 por 100 después de un tratamiento mixto: exoestrol, 2 miligramos diarios durante 25 días por mes, además de 25 mg. de testosterona cada cinco días.

2. Test de la cortisona.

La cortisona aumenta netamente el Ca urinario de los osteoporóticos, como uno de nosotros lo demostramos hace dos años con PARLIER, CLÉMENT y DELAVILLE³¹.

En la señora Gir., con una osteoporosis menopáusica, el calcio urinario pasa, después de tres días de cortisona a razón de 100 mg. por día, de 225 a 320 mg. (término medio de tres días).

En la señora Rat., igualmente con una osteoporosis menopáusica, provocamos modificaciones análogas pues el Ca urinario pasa de 168 mg. (término medio de tres días) a 259 miligramos.

Observamos el mismo aumento en una osteoporosis acromegálica. La calcaliuria de 400 miligramos (término medio de cuatro días) pasa a 700 bajo la influencia de 150 mg. de cortisona inyectados diariamente.

Los balances efectuados en esos tres enfermos demuestran que el Ca es eliminado principalmente por materia fecal.

La cortisona agrava, pues, la descalcificación de los osteoporóticos, mientras, como lo veremos, no influye en la mayoría de las demás osteopatías. Fueron estas demostraciones las que nos dieron la idea de transformar el tratamiento por la cortisona en un test.

Habiendo sustituído más tarde la cortisona por la delta 1-cortisona, en razón de su acción mucho más activa sobre el tejido conjuntivo, encontramos igualmente aumentos de la calcaliuria: 508 mg. en vez de 360 mg. en una osteoporosis masculina (Pruv.) y 293 mg. en vez de 198 mg. en una osteoporosis menopáusica (señora Tel.).

Estas hipercalcaliurias cortisónicas no serían muy significativas en los osteoporóticos, que siempre presentan variaciones espontáneas, si no se comportaran los osteomaláicos de muy diferente manera.

En cinco osteomaláicos que recibieron durante cinco días 25 mg. de delta 1-cortisona, no presentaron jamás aumento de calcaliuria (Stev., + 1; señora Fav., + 2; señora Cam., 0; Selig., 0); aún una vez, en la señora Cesl., la calcaliuria se redujo de 56 mg. Un vistazo al cuadro VI demuestra que la calcaliuria, la fosfatemia y fosfaturia no sufren modificaciones notables (*).

C) Prueba de la vitamina D₂.

Test standard.

Parece constituir, como ya lo hemos indicado³⁵ y⁵², la mejor manera de diferenciar osteoporosis de osteomalacia, pues cinco días después de la administración de 30 mg. de vitamina D₂ la calcaliuria aumenta siempre en proporciones notables en la osteoporosis, de 150 a 220 miligramos, mientras que en la osteomalacia no se modifica (cuadro VII).

CUADRO VII

HIPERCALCALIURIA PROVOCADA EN LOS HIPERPARATIROIDISMOS

Fechas	Nombres	Excreción de Ca urinario en 9 horas	
		En mg.	En % del Ca inyectado
14/ 4/55	Señora Gar. 1.	+ 8	4 %
30/ 4/55	" " 2.	+ 12	6 %
18/ 8/55	" " 3.	+ 8	4 %
11/10/55	Señora Pan. 1.	- 14	0 %
13/10/55	" " 2.	+ 85	49 %

(*) El estudio de las modificaciones de la fosfatemia y de la fosfaturia después de perfusión endovenosa de ACTH nos ha dado también datos de gran valor, que serán el objeto de una comunicación a la Sociedad de Endocrinología.

Test prolongado de la vitamina D₂.

Cuando la calcaliuria no se modifica al sexto día, se continúa con calciferol a razón de 15 miligramos cada tres días.

En el artículo precedente hemos demostrado que uno de los mejores medios para distinguir las distintas osteomalacias entre sí consistía en observar al cabo de cuánto tiempo o después de qué dosis de vitamina D la calcaliuria se elevaba.

En las osteomalacias de *apariencia primitiva de las mujeres ancianas* se observa no el aumento del Ca urinario, sino su disminución. La calcaliuria continúa baja durante un período variable, y no se eleva para retomar sus valores normales más que al cabo de uno a cuatro meses de tratamiento, según los sujetos³³ y⁵².

Al mismo tiempo que la calcaliuria baja, la fosfatemia se eleva rápidamente, pasando de valores iniciales reducidos (siempre inferiores a 30 mg.) a 40, 45 y aun 50 mg. No desciende a la normal sino cuando la calcaliuria se eleva a su valor fisiológico. Pareciera que el osteoide hubiera terminado su mineralización cuando la fosfatemia, al comienzo alta, y la calcaliuria, al comienzo baja, vuelven a la normal.

Cuando la calcaliuria se eleva precozmente, alrededor de la segunda semana, se trata, ya sea de una *forma mixta* de osteomalacia asociada a la osteoporosis, ya de una nefropatía tubular de tipo *acidosis hiperclorémica*. En las *osteomalacias de tipo aporte*, la calcaliuria también comienza a elevarse relativamente pronto, al cabo de 3 ó 4 semanas.

Inversamente, existen otras osteomalacias completamente insensibles al calciferol; no se produce ninguna modificación ni en el Ca urinario ni en la fosfatemia.

Hay que pensar entonces que se trata de alguna de las temibles osteomalacias con vitamina-resistencia, que no se logran reducir sino mediante dosis muy elevadas de vitamina D₂, algunas veces 30 mg. diarios. A la alteración intestinal, caracterizada por una pérdida de la receptividad a la vitamina D, se asocia una lesión de las células tubulares proximales que reabsorben el fósforo defectuosamente. Esta afección es descrita corrientemente con el nombre de diabetes fosforada, a pesar de que se trate de una alteración tan intestinal como renal. Asociada a la glucosuria y a la hiperaminoaciduria, constituye en el niño uno de los elementos del síndrome de Toni-Debré-Fanconi.

EXPLORACIONES ESTÁTICAS Y DINÁMICAS EN LOS HIPERPARATIROIDISMOS.

Nos limitaremos aquí al estudio de los hiperparatiroidismos primitivos en relación con un adenoma o con una hipertrofia de las paratiroides.

Los hiperparatiroidismos secundarios asocia-

dos a las osteopatías, y especialmente a las osteomalacias, fueron objeto de un trabajo reciente^{37, 38, 54, 55} y⁵⁶. En cuanto a los hiperparatiroidismos asociados a las nefropatías, indicaremos los puntos más importantes en el próximo artículo.

EXPLORACIONES ESTÁTICAS.

Son demasiado conocidas para que hablamos aquí. Como los demás autores, hemos comprobado:

a) Inconstancia de la hipercalcemia con hipercalcaliuria y, sobre todo, de la hipofosfatemia.

b) Frecuente evolución periódica.

c) Reducción habitual, cuando se produce una insuficiencia glomerular, de la hipercalcemia, hipercalcaliuria y del aumento del P sanguíneo.

Veremos, a propósito de las exploraciones funcionales del esqueleto en las nefropatías glomerulares, que si la calcemia y la calcaliuria bajan, ello se debe a que el Ca desprendido del hueso se elimina en su mayor parte por intestino.

Veremos, asimismo, que si los *hiperparatiroidismos secundarios* se traducen de manera paradójica por hipocalcemia con hipocalcaliuria, es porque el Ca separado del hueso por la hormona paratiroidea es excretado por intestino.

BIOPSIA.

Las trabéculas óseas están dispuestas irregularmente en algunas zonas (modificación arquitectural).

Están llenas de muescas. Los osteoclastos son más o menos numerosos, según los períodos evolutivos. La médula es a veces hematopoyética y fibrosa. En nuestros dos enfermos existían amplias bandas osteoides con osteoblastos y sólo algunos osteoclastos.

EXPLORACIONES DINÁMICAS.

Es indispensable, antes de lanzarse en la aventura que significa la exploración quirúrgica de las paratiroides, asegurarse de que no se trata de una osteolisis con hipercalcemia e hipercalcaliuria de otro origen, mediante las pruebas minerales, hormonales y vitamínicas.

1. Pruebas minerales.

La perfusión cárlica.

Respuestas cárlicas.

Contrariamente a lo que se pudiera pensar, el hueso en plena desorganización en dos mujeres con hiperparatiroidismo acompañado de cal-

cemia y calcaliuria elevadas, fija perfectamente el Ca exógeno, lo que por otra parte se explica por la presencia en estos dos sujetos de grandes bandas osteoides.

En la señora Gard., con una enorme hipertrofia paratiroides de 18 gr., sólo el 11 por 100 del Ca inyectado se reencuentra en orina en el transcurso de la perfusión cálcica.

Las diferencias son más netas cuando utilizamos la prueba de hipercalcaliuria provocada, puesto que, según los momentos, no encontramos sino aumentos mínimos a pesar de una hipercalcaliuria de 300 y 400 mg. (el 4 por 100 el 14-IV-1955, 6 por 100 el 30-III-55 y 4 por 100 el 18-VIII-55).

En la señora Pan., en plena recidiva de un adenoma operado hace años por CALVET, el aumento no es más que del 16 por 100 en 9 horas con la perfusión cálcica. Con la hipercalcaliuria provocada no encontramos ningún aumento. Sin embargo, tres días más tarde el 49 por 100 del calcio inyectado se encuentra en orina, lo que muestra la extrema variabilidad de la receptividad ósea en los hiperparatiroides (cuadro VII).

Las respuestas fosforadas.

La fosfatemia, que se eleva siempre en el sujeto normal después de la perfusión cálcica, no se modifica en los hiperparatiroides, como lo ha mostrado HOWARD y cols.²⁴. Este test, como ya lo hemos visto, no tiene valor absoluto, pues es frecuente que la fosfatemia de los osteomálicos no se modifique sensiblemente; sin embargo, parece excepcional decir que la fosfatemia aumente después de la perfusión cálcica en el hiperparatiroidismo.

En nuestros dos hiperparatiroides, señora Gard. y señora Pan., la fosfatemia no se modifica en el transcurso de la prueba de perfusión cálcica.

Inversamente, en la señora Grata., que pensábamos era un hiperparatiroidismo, la fosfatemia aumenta de 7 mg. en la sexta hora y la exploración quirúrgica de las paratiroides fué negativa.

La reducción de la fosfaturia no tiene ningún valor, puesto que se la observa en múltiples circunstancias.

Test de restricción fosforada.

En el artículo precedente hemos indicado la técnica y el principio del mismo y la mediocridad de los informes que puede proporcionar.

Perfusión fosforada.

Pensábamos que la perfusión de fósforo provocaría el aumento de la fosfaturia en los hiperparatiroides sin elevación de la fosfatemia. No fué así, y la señora Pan., hiperparatiroides, se comportó en esto como los sujetos normales.

2. Pruebas hormonales.

I. Test de la cortisona.

a) Acción en la calcemia.

Según DENT y cols.¹⁸, la hipercalcemia de los hiperparatiroides *no se reduce nunca* bajo la influencia de la cortisona.

Efectivamente, después de cinco días de delta-cortisona, a razón de 25 mg. por día, no comprobamos ninguna reducción, sino más bien un cierto aumento de la calcemia (+ 4, luego + 17, en la señora Gar.; — 6, luego + 6, en la señora Pan.) (cuadro VIII).

CUADRO VIII
TEST DE LA CORTISONA EN LOS HIPERPARATIROIDEOS

NOMBRES	CALCÉMIA			CALCALIURIA		
	Antes	Después	Dif.	Antes	Después	Dif.
Señora Pan.	1956	138	132	— 6	382	355
	1957	135	141	+ 6	350	342
Señora Gar.	1956	130	134	+ 4	339	341
	1957	128	145	+ 17	300	330

NOMBRES	FOSFATEMIA			FOSFATURIA		
	Antes	Después	Dif.	Antes	Después	Dif.
Señora Pan.	1956	20	17	— 3	794	650
	1957	20	17	— 3	1.000	946
Señora Gar.	1956	23	22	— 1	678	724
	1957	21	19	— 2	580	573

Por el contrario, en la señora Gra., que habíamos considerado, por error, como hiperparatiroidea, la hipercalcemia baja bruscamente después de cinco días de delta-cortisona, de 160 mg. a 111 mg. la primera vez y de 151 mg. a 99 mg. la segunda.

¿Puede este test por sí solo desaconsejar la exploración paratiroidea? No lo habíamos pensado; pero, efectivamente, las paratiroides de la señora Gra. eran perfectamente normales a pesar de una sintomatología completamente favorable a un adenoma paratiroideo.

Si la reducción de la hipercalcemia bajo la influencia de la cortisona permite descartar un hiperparatiroidismo, la ausencia de modificaciones de la hipercalcemia no significa que uno se encuentre ante un hiperfuncionamiento paratiroides. La hipercalcemia del señor Bri., mielomatoso, la que había aumentado a 145 mg. bajo la influencia de la vitamina D₂, no fué en nada modificada por la cortisona.

b) Acción en la calcaliuria.

Aún no hemos podido precisar la acción de la cortisona en el Ca urinario de los hiperparatiroides. La calcaliuria disminuye algunos miligramos en la señora Pan. y aumenta ligeramente en la señora Gar. (cuadro VIII). Se trata de variaciones de menos del 10 por 100 que no se pueden tener en cuenta.

c) Acción en la fosfatemia.

La delta-cortisona disminuye de 2 a 3 mg. la fosfatemia, ya baja, de nuestros dos enfermos (cuadro VIII).

d) Acción en la fosfatemia y fosfaturia.

No se observa modificación notable en éstas (cuadro VIII).

II. Acción de la hormona paratiroidea.

Test de Ellsworth-Howard.

La ausencia de elevación de la fosfaturia en los hiperparatiroides, mientras que la misma aumenta en los sujetos cuyas células tubulares no están inundadas de hormona paratiroidea, presentaría un gran interés si los extractos paratiroides fueran regularmente activos. Un producto francés y otro americano ensayados recientemente se mostraron ineficaces, tanto en los sujetos normales como en nuestros hiperparatiroides.

III. Prueba de la vitamina D₂.

Mientras que el calciferol reduce la calcaliuria de los hiperparatiroides secundarios, de los osteomaláicos y de los glomerulonefríticos, aumenta la calcaliuria y la calcemia de los hiperparatiroides. La fosfatemia se eleva igualmente (cuadro IX).

La diversidad bioquímica de los hiperparatiroidismos primarios exige otras determinaciones antes que se pueda saber cómo reaccionan a la vitamina D.

CONCLUSIÓN.

Pareciera que el estudio de las exploraciones fosfocálcicas estáticas, y sobre todo dinámicas, permite individualizar tres síndromes netamente definidos:

1.º El del rechazo cárneo por hipoosteoblastosis, cuya tipo es la osteoporosis menopásica con calcemia normal, calcaliuria periódicamente acrecentada, fosfatemia normal o poco elevada, fosfaturia algo aumentada, velocidad de sedimentación poco modificada y fosfatasa alcalina normal o disminuida. En el terreno dinámico, aumento de las eliminaciones del Ca inyectado, reducción de la calcaliuria es-

CUADRO IX

PRUEBA DE LA VITAMINA D₂ EN LOS HIPERPARATIROIDEOS

NOMBRES	Ca S			Ca U		
	Antes vitamina D ₂	Después 30 mg. vitamina D ₂	Dif.	Antes vitamina D ₂	Después 30 mg. vitamina D ₂	Dif.
Señora Gar.	128	145	+ 17	300	378	+ 78
Señora Pan.	135	152	+ 17	350	571	+ 221
P S			P U			
	Antes vitamina D ₂	Después 30 mg. vitamina D ₂	Dif.	Antes vitamina D ₂	Después 30 mg. vitamina D ₂	Dif.
	21	27	+ 6	580	703	+ 123
	20	22	+ 2	1.000	975	- 25

II. BIOPSIA.

La biopsia, por punción con trocar, de la cresta ilíaca o del gran trocánter, muestra generalmente las modificaciones minerales y orgánicas que caracterizan la osteoporosis y osteomalacia.

En la osteoporosis:

1. Las trabéculas óseas son raras, delgadas y lisas.
2. Desde el punto de vista orgánico:
 - a) Ausencia de banda osteoide.
 - b) Pocos osteoblastos atrofiados y rarificados; no hay osteoclastos.
 - c) La médula aparece ensanchada por la atrofia de las trabéculas óseas y, además, adiposa.

En la osteomalacia:

1. Las trabéculas óseas mineralizadas tienen un espesor casi normal.
2. Estas últimas están rodeadas de trabéculas osteoides franqueadas de osteoblastos con algunos osteoclastos; a veces se observan verdaderas muescas que pueden hacer pensar en una participación paratiroides. La médula es hematopoiética, fibrilar y algunas veces fibrosa.

* * *

En verdad, el síndrome estático no ofrece más que presunciones. Las biopsias son frecuentes-

mente negativas y difícilmente aceptadas por el enfermo. Así, resulta necesario utilizar toda la serie de pruebas de exploración dinámica que han sido explicadas en detalle en el capítulo precedente. Las respuestas a estas pruebas constituyen un manojo de argumentos sólidos que raramente nos fueron infieles, a condición de emplear conjuntamente las pruebas minerales, hormonales y vitamínicas.

III. TESTS DINÁMICOS.

A) Exploraciones minerales.

1. Test de la hipercalciuria provocada.

Como lo hemos demostrado anteriormente³⁴ y⁵¹, si se inyecta en vena, pequeñas cantidades de Ca, del orden de 176 mg. (incapaces de modificar la calcemia y, por lo tanto, la función paratiroides), se encuentra en las orinas de 9 horas del osteoporótico más de un 30 por 100 del Ca inyectado; en el osteomaláctico, por el contrario, el aumento de la calcalciuria no excede el 10 por 100 (cuadros II y III); esto no es verdadero en las osteomalacias de tipo aporte: una eliminación de calcio de más del 30 por 100 en un osteomaláctico nos hará pensar en una etiología tubular (síndrome de Toni-Debré-Fanconi, acidosis hiperclorémica), en un hiperfuncionamiento paratiroides o en una osteopatía asociada.

Entre el 10 y el 30 por 100 se sitúan todas las afecciones del esqueleto asociadas a una proliferación osteoide (Paget, cáncer osteoblástico).

CUADRO II

LA HIPERCALCALIURIA PROVOCADA EN LA OSTEOPOROSIS

NOMBRES	Aumento en 3 horas	Aumento en 9 horas	Aumento en 24 horas
Val.	+ 26 mg. (15 %)	+ 90 mg. (51 %)	+ 92 mg. (51 %)
Ber.	+ 47 " (29 %)	+ 90 " (51 %)	+ 190 " (108 %)
Pru.	+ 44 " (25 %)	+ 56 " (31 %)	+ 115 " (55 %)
Ban.	+ 32 " (18 %)	+ 87 " (50 %)	+ 88 " (50 %)
Fol.	+ 28 " (16 %)	+ 55 " (31 %)	+ 8 " (57 %)
Ler.	+ 91 " (52 %)	+ 105 " (51 %)	+ 118 " (70 %)

CUADRO III

LA HIPERCALCALIURIA PROVOCADA EN LA OSTEOMALACIA

NOMBRES	Aumento en 3 horas	Aumento en 9 horas	Aumento en 24 horas
Per.	+ 3 mg. (1 %)	+ 3 mg. (1 %)	+ 3 mg. (1,7 %)
Cam.	- 8 " (0 %)	- 3 " (0 %)	- 4 " (0 %)
Hen.	+ 14 " (3 %)	+ 15 " (9 %)	+ 13 " (3 %)
Gib.	+ 8 " (4 %)	+ 16 " (9 %)	+ 4 " (1,5 %)
And.	+ 1,5 " (0 %)	+ 0,5 " (0 %)	+ 0 " (0 %)
And.	+ 3,5 " (2 %)	+ 5 " (3,5 %)	+ 7 " (4 %)
Men.	+ 1 " (0 %)	+ 12 " (7 %)	+ 13 " (3 %)
Ger.	+ 16 " (9 %)	+ 8 " (4 %)	+ 9 " (5 %)
Mil.	+ 1 " (0 %)	+ 3 " (1 %)	+ 5 " (3 %)

normales. Su característica esencial es la extrema variabilidad de un día a otro, de una a otra semana.

En la osteomalacia de tipo aporte la calcaliuria es siempre baja, inferior a 80 mg. en 24 horas, con un término medio de 40 mg. (cuadro I, figura 1).

CUADRO I

VARIACIONES DE LA CALCALIURIA COTIDIANA EN LOS OSTEOPORÓTICOS Y OSTEOMALACICOS

Nombres	Variaciones cotidianas máximas	Término medio
O S T E O P O R O S I S		
Pru.....	200 mg. a 340 mg.	292 mg.
Ber.....	225 " a 320 "	290 "
Ste.....	180 " a 280 "	230 "
Bon.....	285 " a 430 "	330 "
Fol.....	165 " a 230 "	205 "
Lon.....	350 " a 412 "	365 "
Ban.....	110 " a 280 "	230 "
Val.....	200 " a 240 "	220 "
Cha.....	290 " a 310 "	300 "
Bid.....	295 " a 310 "	302 "
Co.....	287 " a 320 "	304 "
Laf.....	245 " a 290 "	268 "
Don.....	350 " a 500 "	425 "
Ler.....	100 " a 125 "	110 "
Término medio.....		289 ± 41 mg.
O S T E O M A L A C I A S (tipo aporte).		
Fat.....	28 mg. a 63 mg.	45 mg.
Dem.....	24 " a 45 "	41 "
Ber.....	22 " a 64 "	35 "
Cam.....	45 " a 100 "	75 "
Per.....	39 " a 66 "	40 "
Hen.....	45 " a 60 "	50 "
Gas.....	32 " a 58 "	44 "
Gar.....	38 " a 75 "	51 "
Man.....	27 " a 33 "	30 "
And.....	21 " a 34 "	32 "
Cha.....	38 " a 50 "	44 "
Mir.....	6 " a 14 "	12 "
Término medio.....		45,5 ± 9,5 mg.

Una osteomalacia con calcemia y calcaliuria elevadas o normales debe hacernos pensar en un hiperfuncionamiento secundario de las paratiroides o en una lesión tubular (Fanconi, acidosis hiperclorémica, hipercalcemia idiopática) o en una alteración ósea asociada (osteoporosis, Paget, proliferaciones).

La fosfatemia, normal o elevada en la osteoporosis, se encuentra en la osteomalacia algunas veces en el límite inferior de la normal (entre 28 y 30 mg.), la mayoría de las veces baja

(entre 28 y 25 mg.) y excepcionalmente muy baja (inferior a 25 mg.).

La fosfaturia está generalmente aumentada en la osteoporosis (entre 600 y 1.000 mg.) y es normal en la osteomalacia. Una fosfaturia baja en un osteomaláctico debe hacernos pensar en una lesión glomerular asociada. De los cuatro elementos del síndrome estático, la fosfaturia es el menos importante. A ella puede atribuirse el mayor valor si se compara la fosfaturia de 24 horas con la fosfatemia. Esta relación, casi normal o normal en la osteoporosis (16 ± 3), está aumentada la mayoría de las veces en la osteomalacia (superior a 20). En ciertos casos puede ser útil hacer la clearance del fósforo, es decir, establecer la relación entre la fosfaturia minuto y la fosfatemia (normal, 7 ± 4 c. c.) y también medir el coeficiente de reabsorción del fósforo (normal, 89 por 100 ± 5).

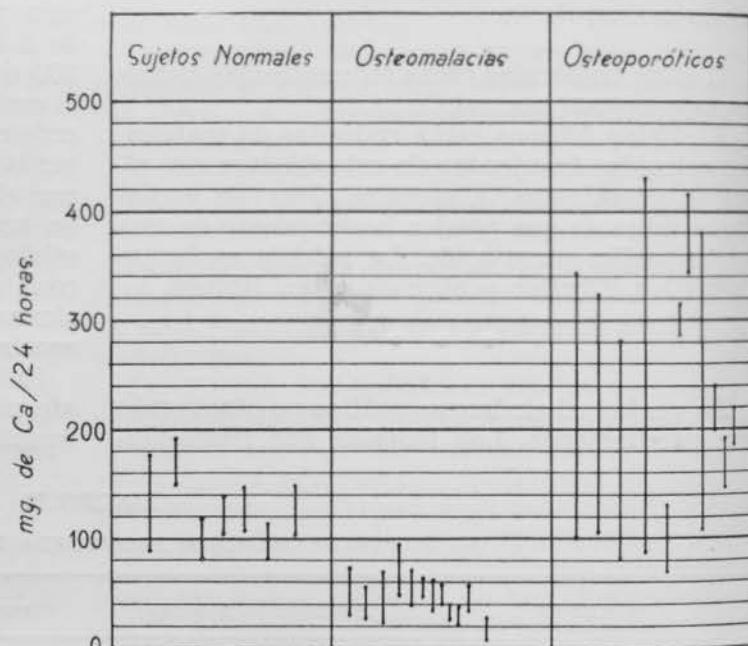


Fig. 1.—Variaciones máximas de la calcaliuria cotidiana.

B) Síndrome orgánico.

La exploración indirecta de la trama orgánica será negativa en el osteoporótico, privado de osteoide, y se observará una reducción de la fosfatasa alcalina, puesto que no tiene osteoblastos activos, y la velocidad de sedimentación no variará, pues la sustancia fundamental aplásica no produce más alfa₂-globulinas.

La proliferación osteoblástica de la osteomalacia condiciona, por el contrario, un aumento de la fosfatasa alcalina (entre 5 y 20 U. B.) y una alteración de las proteínas óseas que se traduce por el paso en sangre de sustancias polisacáridas que se pueden apreciar por la dosificación fotométrica de las alfa₂-globulinas y, más indirectamente, por la aceleración de la velocidad de sedimentación.

Les lipoprotéinémies du sérum de chien normal se divisent en deux fractions α et β , lipoprotéines desquelles la α représente le 75-80 % et la β le 20-25 % restant. Cette dernière est proportionnellement plus riche en phospholipides que la première, dont le rapport cholest/phosphol. est de 2 et 0,9, respectivement.

Pendant le cours de la cholostase on observe une élévation de la lipémie et ses fractions et une sensible altération dans la mobilité électrophorétique des lipoprotéines, ainsi que de son contenu en cholestérine et phospholipides. Ces altérations sont très précoces et autant plus intenses plus l'obstruction est ancienne, et se normalise lorsque cette obstruction disparaît. Étant donné le possible rôle des sels biliaires productrices des modifications du lipidogramme, on étudie l'action du cholate sur des sérums normaux et ictériques "in vitro". Les sels biliaires "in vivo" (chien ligaturé de cholédoque) n'altèrent pas le lipidogramme, de la même façon qu'elles le font "in vitro" lorsqu'on les ajoute à un sérum normal. L'addition "in vitro" de sels biliaires à un sérum ictérique se manifeste par un dédoublement de l'unique fraction du lipidogramme, semblable à celui que l'on observe spontanément dans le sérum de l'animal lorsque la ligature se lâche. Ces deux faits s'interprètent en considérant que tandis qu'il y a obstruction, il s'accumule dans le sang une grande quantité de sels biliaires qui seraient conjugués dans le foie par l'excès de lipides circulants, les unissant aux globulines qui, normalement, transportent à peine des graisses.

De cette façon les lipides se solubilisent et les sels biliaires se désintoxiquent. Dans la phase descendante de l'ictère, les sels biliaires libres réapparaissent dans le sang donnant lieu au lipidogramme avec des altérations semblables à celles que l'on obtient en ajoutant des sels biliaires "in vitro" à un sérum ictérique.

RESULTADOS DE LAS EXPLORACIONES FUNCIONALES DEL ESQUELETO EN LAS OSTEOPATIAS METABOLICAS

A. LICHTWITZ, S. DE SEZE, D. HIOCO, PH. BORDER Y L. FÉRGOLA-MIRAVET.

París.

Para empezar, aplicamos las pruebas de exploración funcional del esqueleto en las tres grandes variedades de osteopatías metabólicas: osteoporosis, osteomalacia e hiperparatiroidismo.

Después de habernos ingeniado en demostrar cómo se las puede separar y en qué medida cons-

tituyen entidades clínicas netamente definidas, nos dimos cuenta que estos tres aspectos de la reacción del esqueleto podían coexistir, que ciertas osteopatías estaban asociadas a la osteomalacia y, sobre todo, que la osteomalacia estaba unida frecuentemente a un hiperfuncionamiento paratiroides.

Habiendo extendido más tarde la práctica de las exploraciones funcionales del esqueleto a los otros dos grupos de osteopatías generalizadas, las distrofias óseas (PAGET) y las proliferaciones (cáncer y mieloma), comprobamos que alrededor de la lesión específica existen con frecuencia profundas modificaciones reaccionales del tejido óseo circundante como la hiperosteoblastosis (osteomalacia), la hiposteoblastosis (osteoporosis) o reacciones osteoclásticas de importancia variable (hiperparatiroidismo).

* * *

Indicamos aquí los resultados de las exploraciones funcionales en las osteopatías metabólicas propiamente dichas: osteoporosis, osteomalacia e hiperparatiroidismo.

El estudio del síndrome fosfocalcico estático y dinámico en la enfermedad de Paget y en los cánceres secundarios de hueso serán el objeto del próximo artículo.

Para comenzar, compararemos los síndromes fosfocalcicos estáticos y dinámicos de la osteoporosis y osteomalacia y examinaremos luego los resultados de las exploraciones realizadas en los hiperparatiroidismos.

RESULTADOS COMPARADOS DE LAS EXPLORACIONES ESTÁTICAS Y DINÁMICAS EN LA OSTEOPOROSIS Y OSTEOMALACIA.

Ya hemos indicado^{33, 50, 51, 52 y 53} cómo el estudio de los síndromes estáticos y dinámicos permite diferenciar la osteoporosis de la osteomalacia.

La práctica de nuevos tests nos ofrece hoy la posibilidad de emplear medios de discriminación que todavía no parecen haber sido señalados.

I. SÍNDROME ESTÁTICO MINERAL Y ORGÁNICO.

A) Síndrome mineral.

Tiene indudable valor de orientación.

Una calcemia elevada permite descartar a la vez osteoporosis y osteomalacia. En la primera, la calcemia es normal; en la segunda, reducida, encontrándose entre 72 y 90 mg. con un término medio de 85 mg.

La calciuria está aumentada en la osteoporosis, elevándose a 250 mg. en 24 horas como término medio, salvo en los intervalos de las crisis, durante las cuales desciende a los valores