

# ORIGINALS

## LA INTERRELACION ENTRE LÍPIDOS TOTALES Y COLESTERINA (COMBINADA Y LIBRE) EN EL PLASMA DE RATAS BLANCAS Y PERROS NORMALES

H. J. CASTRO-MENDOZA

Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina de Madrid. Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La relativa invariabilidad de la relación entre colessterina esterificada y libre en el plasma humano normal, cuya génesis aún no es conocida, ha sido señalada primeramente por BLOOR y KNUDSON<sup>1</sup> y confirmada por varios autores, entre ellos PAGE y colaboradores<sup>2</sup>.

SPERRY<sup>3</sup>, como resultado de un crecido número de observaciones, insiste en la persistencia señalada, a la cual da el significado de un perfecto mecanismo de equilibrio. Sus valores muestran un menor grado de dispersión que las de aquellos investigadores.

DREKTER, SOBEL y NATELSON<sup>4</sup>, con su nueva técnica para dosificar colessterina en forma de sulfato de colessteril-piridina, confirman las aserciones de SPERRY.

JIMÉNEZ DÍAZ y nosotros<sup>5</sup>, en una amplia estadística, encontramos la misma sorprendente constancia. KAYE<sup>6</sup> y SOBEL y MAYER<sup>7</sup> abundan en la misma opinión.

En el curso de estudios experimentales sobre diferentes aspectos del metabolismo lípido, hemos observado esa estabilidad en el plasma de otros animales normales, como la rata blanca y el perro, corroborando así indirectamente los referidos trabajos.

\* \* \*

Se han utilizado ratas blancas, de diferentes pesos y edades, sometidas a una dieta mixta, procedentes de la colonia del Instituto de Investigaciones Médicas, y veinte perros, también de varios pesos y edades, con la alimentación que les es apropiada. Unas y otros servían de control en otras experiencias.

Las determinaciones de lípidos totales se han efectuado por el método gravimétrico de BIELSCHOWSKY-CASTRO MENDOZA, y las de colessterina total y libre según la técnica de WINDAUS, en plasma heparinizado o suero, exentos de hemólisis.

\* \* \*

Los resultados obtenidos en 31 ratas se suman en la tabla I. Los lípidos globales varían entre 310 a 660 mgs. por 100; la colessterina total, de 55 a 115 mgs. por 100, y la colessterina libre entre 12,5 a 32,5 mgs. por 100.

CUADRO I.—Ratas normales.

N.º	Lípidos totales Mgs. ‰	Colesterina		Lípidos totales		Colesteri- na total ‰ de libre
		total M s. ‰	libre Mgs. ‰	Colesterina		
				total ‰	libre ‰	
1	390	92,5	25	23,7	6,4	27
2	660	115	27,5	17,4	4,2	23,9
3	400	92,5	25	23,1	6,3	27
4	360	70	20	19,5	5,6	28,6
5	410	67,5	17,5	16,5	4,3	25,9
24	420	87,5	25	20,8	6	28,6
25	350	92,5	25	26,4	7,1	27
26	310	70	20	22,6	6,5	28,6
27	500	110	32,5	22	6,5	29,5
28	440	95	30	21,6	6,8	31,6
763	370	80	20	21,6	5,4	25
764	610	105	27,5	17,2	4,5	26,2
765	470	80	22,5	17	4,8	28,2
766	490	90	22,5	18,4	4,6	25
767	380	55	12,5	14,5	5,8	22,1
986	440	70	17,5	16	4	25
987	440	92,5	22,5	21	5,1	27
988	370	65	15	17,6	4,1	23,1
989	480	87,5	22,5	18,2	4,7	26,9
990	330	80	25	24,3	7,3	31,2
1837	520	87,5	25	16,8	4,9	28,6
1838	390	57,5	15	14,7	3,9	26
1839	400	70	22,5	17,5	5,6	32,1
1840	530	80	25	15,1	4,7	31,3
1841	540	95	22,5	17,6	4,2	23,7
1890	410	75	20	18,3	4,9	26,7
1891	370	87,5	22,5	23,7	6,1	28,6
1892	340	82,5	22,5	24,3	6,6	27,3
1893	360	87,5	20	24,3	5,6	24
1894	400	95	27,5	23,8	6,9	28,9
1895	380	65	17,5	17,1	4,6	26,9
Media aritmética .....				19,8	5,4	27,1
Desviación standard .....				± 3,38	± 1,03	± 2,52

Los esteroides totales constituyen un 14,5 a 26,4 por 100 de lípidos; la colessterina libre de 3,9 a 7,3 por 100 y la relación de esterificada a libre fluctúa entre 22,1 a 32,2 por 100.

\* \* \*

En la tabla II se registran los valores de 20 perros normales. Los lípidos oscilan de 530 a 1.320 mgs. por 100; la colessterina total entre 125 a 330 mgs. por 100 y la libre de 45 a 120 mgs. por 100.

CUADRO II.—Perros normales.

N.º	Lípidos totales			Colesterolina		Colesterolina total
	Mgs. ‰	Mgs. ‰	Mgs. ‰	total ‰	libre ‰	‰ de libre
53	560	125	52,5	22,3	9,4	41,6
59	930	255	85	27,4	9,1	33,3
61	530	145	47,5	27,4	9	32,8
65	580	140	47,5	26	8,2	34
70	730	140	52,5	19,2	7,2	37,5
71	880	180	65	20,5	7,4	36,1
72	810	185	57,5	22,8	7,1	31,1
73	950	200	60	22,2	6,3	30
74	1310	330	120	25,2	9,2	36,4
75	1260	312,5	95	24,8	7,5	30,4
78	990	230	75	23,2	7,6	32,7
80	1020	227,5	52,5	22,3	5,2	23,1
82	1080	215	65	20	4,2	30,2
84	1320	287,5	82,5	21,8	6,3	28,7
85	1240	290	82,5	23,4	6,7	28,5
88	870	200	55	23	6,3	27,5
93	1160	277,5	75	23,9	6,5	27
94	880	165	45	18,8	2,9	27,3
95	800	170	57,5	21,3	7,2	33,8
99	1100	255	80	23,2	7,3	31,4
Media aritmética .....				22,9	7,1	31,7
Desviación standard .....				± 2,42	± 1,69	± 4,27

La concentración de colesterolina total en los lípidos es de 18,8 a 27,4 por 100; la de colesterolina libre de 2,84 a 9,38 por 100 y la de ésta en la total de 23,1 a 41,6 por 100.

\* \* \*

La colesterolina y sus fracciones siguen un cierto paralelismo al incremento de lípidos, sin que sea estricto. Las proporciones relativas de colesterolina ester y libre contenidas en los lípidos globales, así como entre aquéllas, son un poco más elevadas en el perro que en la rata.

Se observa también, como en el hombre, cierta constancia, variable en límites poco amplios, de la relación colesterolina libre a la total, siendo en las ratas de  $27,14 \text{ por } 100 \pm 2,52$ , y en los perros de  $31,67 \text{ por } 100 \pm 4,27$ .

Sin embargo, existe una conexión mucho más estrecha entre la cantidad de lípidos globales y la cuantía de esterol libre, que alcanza al  $5,42 \text{ por } 100 \pm 1,03$  en las ratas, y  $7,02 \text{ por } 100 \pm 1,69$  en los perros, dispersiones menores que las señaladas antes.

Esta íntima conexión, demostrada por el cálculo de la desviación standard, análoga en especies animales diferentes, sugiere la posibilidad de que el equilibrio lípidos totales : colesterolina libre no pase de ser un fenómeno pasivo, es decir, que la composición lipídica de la sangre, dispar de los órganos, sería un espejo de la de los depósitos grasos, ya que está demostrado que las oscilaciones de la lipemia global siempre van acompañadas sincrónicamente por las de todas sus fracciones constituyentes. El esterol libre no jugaría más papel que el de un substrato rígido sustentador del edificio lipóideo circulante, cuyo nivel se ligaría a necesidades

energéticas, físico químicas, influjos hormonales o nerviosos.

Cualquier alteración en la constancia lípidos : colesterolina libre marcaría el mejor índice del disturbio del metabolismo graso.

## RESUMEN.

El porcentaje de colesterolina libre en relación a la total en perros y ratas guarda una constancia semejante a la demostrada en el hombre.

Se demuestra que existe una conexión marcada entre la cifra de lípidos totales y la de colesterolina libre.

Es sugerida la posibilidad de que el equilibrio lípidos globales : colesterolina libre no sea más que un fenómeno pasivo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 BLOOR, W. R. y KNUDSON, A.—J. Biol. Chem., 29, 7, 1917.
- 2 PAGE, I. H. y cols.—J. Biol. Chem., 111, 613, 1935.
- 3 SPERRY, W.—J. Biol. Chem., 114, 125, 1936.
- 4 DREKTER, I., SOBEL, A. y NATIELSON, S.—J. Biol. Chem., 115, 391, 1936.
- 5 JIMÉNEZ DÍAZ, C. y CASTRO MENDOZA, H. J.—Rev. Clin. Esp., 13, 64, 1944.
- 6 KAYE, I. A.—J. Lab. Clin. Med., 25, 906, 1940.
- 7 SOBEL, A. y MAYER, M.—J. Biol. Chem., 157, 255, 1945.

## SUMMARY

The quotient of total cholesterol to free cholesterol in dogs and rats is always constant like it has been demonstrated in men.

A strict connection is showed between the amount of total lipids and that of free cholesterol.

The possibility is suggested that the equilibrated ratio between the total lipids and the free cholesterol may be only a passive phenomenon.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der Prozentsatz des freien Cholesterins steht bei Hunden und Ratten in einem ähnlichen konstanten Verhältnis zum Gesamtcholesterin wie beim Menschen.

Es wird nachgewiesen, dass eine deutliche Beziehung besteht zwischen dem Wert der Gesamtlipide und dem freien Cholesterin.

Es wird an die Möglichkeit gedacht, dass das Gleichgewicht von Gesamtlipiden zum freien Cholesterin nur ein passives Phänomen sei.

## RÉSUMÉ

Le pourcentage de colésterine libre par rapport à la colésterine totale chez des chiens et des rats, garde une constance semblable à celle qui a été démontrée chez l'homme.

On démontre qu'il existe une connexion marquée entre le chiffre des lipides totaux et celui de la colésterine libre.

On suggère la possibilité que l'équilibre lipides globaux, colésterine libre ne soit qu'un phénomène passif.



## EL VALOR DEL TEST DE LA VITAMINA K EN LOS ENFERMOS HEPATICOS

M. DÍAZ-RUBIO y M. MACÍAS ALCÁNTARA

Clinica de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Cádiz. Catedrático: DR. M. DÍAZ-RUBIO.

En otro trabajo<sup>1</sup> hemos señalado nuestros resultados sobre el comportamiento de la protrombina y tiempo de coagulación del plasma recalcificado (T. C. P. R.) en las ictericias obstructivas y diversas hepatopatías, y concluíamos allí sobre la falta de relación entre la caída de aquélla y la gravedad del cuadro clínico, considerado éste desde el punto de vista evolutivo y sintomático, en el segundo grupo de procesos, salvo cuando un descenso de la protrombinemia al 20 por 100 determina la aparición de las hemorragias. Ello no debe de extrañarnos, ya que la gravedad, tanto en una como en otra situación, no está presidida sólo por éstas, sino por una serie de síntomas clínicos que, si bien es frecuente se asocien con ellas, no sucede así siempre. Por otro lado, siendo las hemorragias dependientes en parte de la hipoprotrombinemia que se instaura, están condicionadas a la vez por otros factores (DYCKERHOFF y MARX<sup>2</sup> y<sup>3</sup>, DONHOFFER, GREINER y MESKO<sup>4</sup>, VOLKERT<sup>5</sup>, los cuales pueden estar afectos en grado mayor, cosa tanto más posible en cuanto que sabemos que el fracaso funcional hepático no suele ser uniforme, como lo demuestra la posibilidad de encontrar una prueba de galactosa normal, aun en la situación de hepatopatía más grave (KOLLER<sup>6</sup>). Por ello, y ya allí si bien no despreciábamos, ni mucho menos, el valor de la determinación de la protrombinemia en tales circunstancias, insistíamos sobre la necesidad de esta consideración, así como en que la valoración de la cifra de protrombina no podía hacerse en las ictericias mecánicas sino tras el análisis de las circunstancias que concurren en el sentido de antigüedad de la obstrucción, grado de la misma y coexistencia o no de una hepatopatía ya anterior o secundaria a ella. Y en lo que a las hepatopatías se refiere, ante todo en las de evolución aguda, señalábamos la necesidad de considerar el tipo, grado, extensión y antigüedad del proceso, en cuanto que aquí la posible interrupción del flujo biliar y la intensidad y rapidez de establecimiento junto a los procesos degenerativos, de los de índole regenerativa, de uno u otro tipo, jugarían un papel de primer orden.

Ello ya supone una objeción seria, o al menos una limitación, al valor que para el diagnóstico ha sido adjudicado por KOLLER<sup>6</sup>, por un lado, y por LORD y ANDRUS<sup>7</sup>, por otro, al denominado por aquél "test de la vitamina K", como medio diferencial de las ictericias obstructivas respecto a las hepatopatías agudas ictericas. Basados tales autores por un lado en la imposibilidad

de reabsorción de la vitamina K en la ausencia de sales biliares en virtud de la falta de flujo biliar en las ictericias mecánicas, lo que, originando una hipoprotrombinemia acusada, determina la aparición de las hemorragias, capaces de ser yuguladas por la administración parenteral de tal factor (KOLLER<sup>6</sup>, BRINKHOUS, SMITH y WARNER<sup>8</sup>, DAM y GLAVIND<sup>9</sup>, STEWART y ROURKE<sup>10</sup>, ILLINGWORTH<sup>11</sup>, CAROLI, LAVERGNE y BOSE<sup>12</sup>, LORD y ANDRUS<sup>7</sup>, ZEMPLEN<sup>13</sup>, ARMENTANO y GEHER<sup>14</sup>, BEGTRUP, HOGLER y HANSEN<sup>15</sup>, COLLIER y MATTHEWS<sup>16</sup>, etc., etc.), y, por otro, en la negativa de tal efecto en las afecciones profundas del parenquima hepático (BUTT, SNELL y OSTERBERG<sup>17</sup>, POHLE y STEWART<sup>18</sup>, BRINKHOUS, SMITH y WARNER<sup>8</sup>, ANDRUS y LORD<sup>19</sup>, BEGTRUP, HOGLER y HANSEN<sup>15</sup>, ARMENTANO y GEHER<sup>14</sup>, COLLIER y MATTHEWS<sup>16</sup>, etc.), cosa lógica dado el ser en este órgano en donde se formaría la protrombina bajo el estímulo de la vitamina K, proponen como medio diagnóstico entre ambas el estudio de la curva de protrombinemia en días sucesivos, tras la administración parenteral de ésta. Sin embargo, la posibilidad de una respuesta nula en casos de ictericia obstructiva, cuando ésta se complica de hepatopatía, y las elevaciones que en determinados casos pueden verse en las hepatitis epidémicas, casos en los que por lo demás sería en los que más pudiera interesar la prueba, hacen que el mismo KOLLER la desplace en el sentido exclusivo de prueba de valor pronóstico, cosa que estaría más en armonía con la realidad.

En la tabla I quedan expuestos nuestros resultados, los cuales son concordantes con lo conocido cuando se estudia la curva de protrombinemia en las ictericias mecánicas. Tras la vitamina K parenteral (7,5 mg. de 2-methyl-1,4-naphthohidroquinona - Karanum) se promueve una elevación, lo que nos pone de manifiesto la persistencia de una buena capacidad de trabajo del hígado en su función protrombinopoyética, por lo que la hipoprotrombinemia inicial queda bien patente que es debida al déficit de reabsorción de vitamina K. Sin embargo, las cosas no son siempre tan esquemáticas, lo que limita el valor diagnóstico del test; así en los casos 2 y 3, no se promueve ninguna elevación, comportándose como el sujeto sano, cosa lógica dado el tratarse de una cifra inicial normal como corresponde a la poca fecha de proceso. Y aún es más: en el primero de dichos casos se origina paradójicamente un descenso hasta del 18 por 100, perfilándose el mismo como si no se hubiera verificado la inyección, lo que debe de interpretarse o bien como un aprovechamiento defectuoso de ella, o más probablemente, dadas las características del caso, como aportación insuficiente para cubrir las necesidades diarias. En el caso 5, aunque se normaliza totalmente la cifra, la elevación es discreta, cosa lógica dado el descenso ligero en él, de la protrombinemia, como corresponde a la obstruc-