

ORIGINALS

ACCION COMBINADA DE LA LIGADURA DEL COLEDOCO Y LA NEFRECTOMIA SOBRE LAS FRACCIONES LIPIDAS DE LA SANGRE

C. JIMÉNEZ DÍAZ y H. CASTRO MENDOZA

Instituto de Investigaciones Médicas, Sección de Bioquímica

Prosiguiendo nuestras investigaciones sobre la intervención del riñón en el metabolismo de las grasas y su movilización¹⁻³, hemos querido ver cómo influía la nefrectomía que produce, como ya se ha dicho, una hiperlipemia que abarca todas las fracciones del plasma, sobre la hiperlipemia que también se produce cuando se realiza la ligadura del colédoco. También en trabajos nuestros anteriores³ hemos analizado esta hiperlipemia de ligadura del colédoco o de la obstrucción biliar en la clínica, constante, de todas las fracciones, y cuya explicación no hemos podido darnos, ni se ha dado ninguna satisfactoria por los diferentes autores que se han ocupado de ella. Hemos querido, en los trabajos que comunicamos aquí, combinar ambas hiperlipemias y observar cómo se influían mutuamente, esperando obtener en ello alguna prueba acerca de su respectivo mecanismo.

TÉCNICA.

Las experiencias se han realizado en ocho perros a los que se hizo en una sesión bajo anestesia morfina-éter, la ligadura del colédoco y la extirpación de ambos riñones.

Como índice de la obstrucción del colédoco se utilizó la determinación de la colemia total por el método de Malloy-Evelyn en el colorímetro fotoeléctrico, y la de las fosfatasa que expresamos en unidades Bodansky. Las determinaciones de las fracciones lipídicas se hizo por las mismas técnicas que se han detallado en las comunicaciones anteriores. Muertos los animales se extrajo el hígado para el examen químico e histológico.

RESULTADOS.

En la tabla I ponemos los datos obtenidos en los distintos animales.

En todos los perros se advierte el notable aumento, que es muy precoz, de la lipemia en todas sus fracciones; es aparente que esta hiperlipemia es mayor que la que a la misma hora después de la ligadura dan los animales simplemente ligados del colédoco, lo cual indica que, seguramente se suman en su acción la ligadura y la extirpación de los riñones.

Sin embargo, el hecho importante que se revela con constancia en estas experiencias es que en la colestera el aumento se hace principalmente a expensas de la fracción colestera libre, obteniéndose así una esterificación extraordinariamente baja desde un primer momento. Este fenómeno, que corresponde al descenso de ésteres (estersturz) señalado por THANNHAUSER y cols. en la grave insuficiencia hepática, no se obtiene cuando se hace la ligadura del colédoco, sino en las obstrucciones de larga fecha, en las que ya hemos señalado nosotros cómo llega un cierto momento, cuando el hígado secundariamente desfallece, en que la hiperlipemia tiende a atenuarse al tiempo que la esterificación disminuye. Lo sorprendente aquí es que la nefrectomía precipite la desesterificación de tal manera, ya a las veinticuatro y mucho más aún a las cuarenta y ocho horas. Los cocientes, que son previamente de 28,6, 23,7 y 18,2 en tres de los animales, se hacen sucesivamente de 52,7, 7,8 (!) y 60,3.

Este resultado constituye un hallazgo inesperado, pero demuestra sin duda la intervención del riñón en la esterificación de la colestera; como en los perros nefrectomizados o ligados hemos comunicado anteriormente el descenso extraordinario de la colestera de Sperry del plasma, hasta llegarse a su desaparición total, parece natural conjugar la falta de colestera con la disminuida esterificación.

Hemos creído asimismo interesante hacer el estudio histológico y bioquímico del hígado de alguno de estos animales, para lo cual fueron sacrificados pasadas las cuarenta y ocho horas, para tomar el órgano fresco.

Los informes histológicos remitidos por el Dr. MORALES PLEGUEZUELO, de la Sección de Anatomía patológica del Instituto, son, respectivamente:

Perro 91.—Infiltración muy marcada y difusa en finas gotas del parénquima hepático.

Perro 92.—Se observa una adiposis bastante acentuada, de preferencia centrolobulillar, en gotas más bien pequeñas.

Perro 93.—El hígado presenta difusamente una moderada adiposis dominante mente centro-lobulillar.

En cuanto al estudio químico, se ven los resultados en la tabla II.

TABLA I.—Modificaciones en la sangre después de la nefrectomía y ligadura del colédoco.

| Muestra de sangre | Lípidos totales Mgr. % | Fosfolípi. totales Mgr. % | Colesterina total Mgr. % | Colesterina ester Mgr. % | Colesterina libre Mgr. % | Esterasa | E/L | Bilirrubina total Mgr. % | Fosfatasa alcalina Unidades |
|-------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|------|-----------------------------|--------------------------------|
| <i>Perro 91.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 1.350 | 240 | 210 | 150 | 60 | 32,2 | 28,6 | 0,1 | 1,8 |
| 24 h. | 2.100 | 305 | 360 | 195 | 165 | 15,2 | 46 | 6,2 | 98 |
| 48 h. | 2.860 | 377 | 490 | 227,5 | 262,5 | 13,3 | 53,7 | 9,8 | 126,1 |
| <i>Perro 92.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 950 | 130 | 177,5 | 135 | 42,5 | 34,8 | 23,7 | 0,2 | 2,2 |
| 24 h. | 2.050 | 222 | 262,5 | 127,5 | 135 | 13,3 | 51,3 | 5,3 | 86,3 |
| 48 h. | 2.890 | 294 | 385 | 85 | 300 | 8,3 | 77,8 | 12,1 | 104,8 |
| <i>Perro 93.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 730 | 140 | 165 | 135 | 30 | 26,8 | 18,2 | 0,1 | 2,1 |
| 24 h. | 1.970 | 263 | 262,5 | 145 | 117,5 | 11,4 | 45,1 | 8,6 | 79,8 |
| 48 h. | 2.280 | 365 | 307,5 | 122,5 | 185 | 8,5 | 60,3 | 11,5 | 102,5 |
| <i>Perro 135.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 1.140 | 250 | 220 | 165 | 55 | 30,1 | 25 | 0,1 | 1,3 |
| 24 h. | 2.030 | 288 | 320 | 117,5 | 202,5 | 22,3 | 63,1 | 7,3 | 77,5 |
| <i>Perro 137.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 1.420 | 222 | 202,5 | 162,5 | 40 | 36,8 | 19,8 | 0,1 | 4,7 |
| 24 h. | 2.060 | 305 | 277,5 | 185 | 92,5 | 28,4 | 33,2 | 5,4 | 65,3 |
| 48 h. | 2.800 | 367 | 385 | 160 | 225 | 16,1 | 58,8 | 10,2 | 99,4 |
| 72 h. | 2.570 | 344 | 330 | 145 | 185 | 5,1 | 56 | 14,5 | 119,7 |
| <i>Perro 156.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 1.210 | 222 | 200 | 160 | 40 | 33,6 | 20 | 0,1 | 5,6 |
| 24 h. | 2.300 | 295 | 377,5 | 210 | 167,5 | 29 | 44,4 | 6,8 | 70,2 |
| 48 h. | 2.860 | 370 | 427,5 | 207,5 | 220 | 2,5 | 51,5 | 19,4 | 106,1 |
| <i>Perro 157.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 1.030 | 180 | 107,5 | 72,5 | 35 | 37,2 | 32,7 | 0,1 | 4,8 |
| 24 h. | 1.320 | 195 | 185 | 115 | 70 | 45 | 37,8 | 9,2 | 64,1 |
| 48 h. | 1.830 | 204 | 212,5 | 80 | 132,5 | 0 | 62,3 | 11,7 | 95,8 |
| <i>Perro 167.</i> | | | | | | | | | |
| Basal | 1.060 | 180 | 160 | 100 | 40 | 42,1 | 25 | 0,1 | 7,2 |
| 24 h. | 1.320 | 200 | 332,5 | 190 | 142,5 | 31,5 | 42,8 | 8,5 | 60,2 |
| 48 h. | 1.420 | 219 | 312,5 | 157,5 | 155 | 29 | 50 | 14,3 | 90,1 |
| 72 h. | 1.810 | 245 | 327,5 | 150 | 177,5 | 0 | 54,1 | 18,2 | 114,7 |
| 96 h. | 1.670 | 203 | 322,5 | 145 | 177,5 | 0 | 55 | 22,2 | 163,2 |

TABLA II.—Composición química de los hígados.

| Perro número | Lípidos totales | Fosfolíp. totales | COLESTERINA. Mgr. % | | | Rel. E/L |
|--------------|-----------------|-------------------|---------------------|---------|-------|----------|
| | | Mgr. % | Total | Esteres | Libre | |
| 91..... | 8.820 | 1.560 | 402,5 | 100 | 302,5 | 75,3 |
| 92..... | 7.540 | 1.465 | 375 | 100 | 275 | 73,3 |
| 93..... | 7.560 | 1.484 | 392,5 | 87,5 | 305 | 77,8 |
| 135..... | 8.240 | 1.620 | 424 | 104 | 320 | 75,5 |
| 137..... | 8.830 | 1.560 | 382 | 92 | 290 | 75,9 |
| 156..... | 7.990 | 1.480 | 402 | 132 | 270 | 67,5 |
| 157..... | 7.704 | 1.580 | 410 | 124 | 286 | 69,7 |
| 167..... | 9.330 | 1.390 | 393 | 139 | 254 | 64,6 |

Se observa un notable aumento del depósito graso en el hígado, tanto al examen histológico como en las determinaciones químicas, teniendo este depósito la peculiaridad del descenso de los fosfolípidos y el aumento de la fracción ésteres de la colesteroína; algo similar al depósito que se obtiene con las dietas alipotrópicas. Recordemos que en nuestras experiencias de ligadura del colédoco el depósito graso no aumenta.

DISCUSIÓN.

La ligadura del colédoco produce una hiperlipemia que abarca a todas las fracciones, y que en su virtud ha sido interpretada por nosotros como una lipemia de movilización o de transporte, aunque su esencia esté aún inexplicada; en esta hiperlipemia la esterificación de la colesteroína es absolutamente normal, así como lo es (incluso aumenta) la actividad de la colesteroasa del plasma (fermento de Sperry). Solamente cuando la obstrucción es prolongada llega un momento en que surge el déficit funcional hepático, y entonces la hiperlipemia se atenúa y aparece un defecto de esterificación hasta el "sturz" a la par que la colesteroasa también disminuye. El depósito graso del hígado no se modifica por la ligadura del colédoco.

Cuando, como se ha hecho en las experiencias que hemos relatado aquí, se suma a la ligadura del colédoco la nefrectomía total, el cuadro se modifica tanto en la sangre como en el órgano. En la sangre la lipemia es más precoz y acentuadamente elevada, pero sobre todo se produce un defecto de esterificación desde el primer momento, que es ya muy acentuado a las cuarenta y ocho horas. En el hígado se produce un aumento del depósito graso, con descenso de los fosfolípidos y aumento de los ésteres de la colesteroína, es decir, un aumento que recuerda al obtenido en los animales en dieta alipotrópica.

Estos hechos indicarían que la intervención del riñón sobre las grasas no es seguramente sólo sobre su movilización, sino también sobre su metabolismo. La nefrectomía produce, como la ligadura de los uréteres, a la larga, según hemos hecho constar en un trabajo anterior, un descenso hasta anulación de la actividad colesteroasa del plasma, y esto debe sin duda conectarse con la desesterificación de la colesteroína que hallamos. Nuestro punto de vista acerca de la significación de la colesteroasa es que, como otros fermentos del plasma, no son seguramente activos en él directamente, sino que expresan el contenido en los órganos; en las ratas que no tienen colesteroasa ésta aparece cuando se liga el colédoco, y en general en todos los animales la ligadura del colédoco aumenta su contenido en el plasma. Parejamente todos los influjos letales sobre el hígado al tiempo que hacen hundirse los ésteres deprimen la colesteroasa del plasma; todo lo cual parece indicar que esta colesteroasa tiene una procedencia hepática de acuerdo con la tesis generalmente aceptada de que la esterificación

se realiza en el hígado. Sin embargo, en el hígado, según nuestras observaciones, debe pensarse que se realiza la esterificación y la desesterificación, puesto que la bilis y la linfa hepática contienen colesteroína libre solamente. En cambio, es evidente en nuestros estudios sobre la linfa intestinal que ya en el intestino la colesteroína es esterificada. Es muy verosímil que los fermentos esterificantes tengan una procedencia hepática, pero que no actúan solamente en el hígado. Pero de estos estudios parece deberse concluir que la actividad esterificante está regulada simultáneamente por el riñón, lo cual constituye un ejemplo más de la sinergia funcional revelada también bajo otros aspectos hepatorenales; el riñón, evidentemente, activa la esterificación, por lo cual al ser extirpado predomina la colesteroína libre al tiempo que desciende la actividad esterificante del plasma. Por otra parte la intensidad del ciclo fosfolípido en el riñón, demostrada en las experiencias de CHAIKOFF y cols., tiene sin duda una importancia fisiológica no limitada al riñón mismo; el aumento del depósito graso y sus caracteres (aumento de ésteres y descenso de los fosfolípidos) similares a los del hígado con dieta alipotrópica, no pueden interpretarse a nuestro juicio sino como una parálisis del ciclo de los fosfolípidos.

Todo ello viene a confirmar la intervención activa del riñón en las mutaciones de los lípidos y en el ciclo de su movilización y utilización.

RESUMEN.

La nefrectomía en los animales ligados del colédoco produce un aumento del depósito graso en el hígado de caracteres similares a los que origina la dieta alipotrópica. Asimismo determina un descenso de la esterificación de la colesteroína, muy precoz, al tiempo que se disminuye y anula la actividad esterificante del plasma. Se discuten estos hechos, que confirman la profunda intervención de la función renal en la utilización y movilización de la grasa.

Damos las gracias al Dr. LINAZASORO, que prestó valiosa ayuda a estas experiencias, así como a las señoras M. L. Peraita, que colaboró en las determinaciones de los lípidos, y C. Jiménez Casado, en las de las fosfatasa.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ y CASTUO MENDOZA.—Bull. Inst. Med. Res., 1, 1, 1948.
2. CASTRO MENDOZA, JIMÉNEZ DÍAZ, MORALES, VIVANCO y CALVO.—Rev. Clin. Esp., 20, 396, 1946.
3. CASTRO MENDOZA y JIMÉNEZ DÍAZ.—Bull. Ins. Med. Res., 2, 81, 1949.
4. CASTRO MENDOZA y JIMÉNEZ DÍAZ.—Bull. Inst. Med. Res., 2, 239, 1949.
5. PERLMAN, RUBEN y CHAIKOFF.—J. Biol. Chem., 122, 169, 1937.

SUMMARY

Nephrectomy in animals with ligated bile duct causes an increase of fat deposit in the liver, exhibiting similar characteristics to those occurring on alipotropic diets. An early fall of cholesterol sterification occurs and, concurren-

tly, the sterifying activity of plasma diminishes and disappears. These facts, which confirm the outstanding role of the kidney in fat utilization and displacement, are discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Nephrectomie der Tiere, bei denen man eine Unterbindung des Choledochus vorgenommen hat, führt zu einer Vergrößerung des Fettdepots in der Leber mit ähnlichen Erscheinungen wie bei der alipotropischen Diät. Ebenso kommt es frühzeitig zu einer Herabsetzung der Estherifizierung des Cholesterins; gleichzeitig nimmt die esterifizierende Aktivität des Plasmas ab oder wird sogar gleich Null. Diese Tatsachen werden besprochen, da sie die weitgehende Beeinflussung der Nierenfunktion bei der Fett-ausnutzung-u.-mobilisierung bestätigen.

RÉSUMÉ

La néphrectomie chez les animaux avec une ligature du cholédoque produit une augmentation du dépôt gras dans le foie semblable à ceux qui sont produits par la diète alipotropique. Elle détermine aussi une descente de la stérification de la cholestérine, très précoce, en même temps que l'activité stérifiante du plasma diminue et même s'annule. On discute ces faits que confirment la profonde intervention de la fonction rénale dans l'utilisation et mobilisation de la graisse.

LA EXPLORACION ELECTROCARDIOGRAFICA DE LA CARA POSTERIOR DEL CORAZON

(Segunda comunicación.)

Los signos de la hipertrofia cameral, en las derivaciones esofágicas dorsales.

J. VARELA DE SEIJAS AGUILAR.

Director del Sanatorio Antituberculoso de San Rafael. Clínica Médica del Hospital General. Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

A) La hipertrofia auricular.

Dadas las estrechas relaciones del esófago con la aurícula izquierda, parece lógico esperar que el estudio de las derivaciones esofágicas sea decisivo para resolver algunos problemas relacionados con la morfología de las ondas P.

Sería deseable, en efecto, poseer un medio de diferenciar la hipertrofia, de la dilatación auricular, así como poder distinguir electrocardiográficamente en cada caso la participación

aislada en la morfología de los complejos de la aurícula izquierda y de la derecha.

Esto pareció en cierto modo conseguido cuando WINTERNITZ estableció la frecuencia con que se observa una onda P ancha y bifida en los enfermos mitrales, precisamente en las derivaciones I y II, en contraste con la alta P en II y III, picuda, pero no ancha, visible en los casos de cor pulmonale, en los que cabía esperar existiese un alto grado de dilatación derecha, en tanto que en los mitrales era de suponer la existencia de una hipertrofia de la aurícula izquierda.

De esto se dedujo que la altura de la P representaría un signo de dilatación, y la anchura de hipertrofia, siendo la bifidez la expresión de la actividad no isocrona de las aurículas, dada la mayor duración de la excitación en la aurícula hipertrofiada. La manifestación de los síntomas en las derivaciones I y II en los casos de enfermedad mitral, y en la II y III en los casos de cor pulmonale, estaría relacionado con la adscripción de los potenciales del hombro izquierdo a las cavidades izquierdas y los de la pierna izquierda a las derechas.

No habiendo sido posible hasta ahora distinguir entre hipertrofia y dilatación ventricular, parece natural pensar que, dada la debilidad de la musculatura atrial, esta distinción es todavía más difícil en el caso de las aurículas. Pues parece evidente que tanto la dilatación como la hipertrofia de estas cámaras habrán de aumentar la extensión a recorrer por el proceso de la excitación. Es decir, que en ambos casos deberíamos esperar siempre la producción de ondas P anchas, lo que sin embargo no sucede, puesto que la P pulmonar, por ejemplo, es alta, pero no es ancha. Asimismo si la bifidez se debiera puramente a asincronismo auricular, debería verse también en muchos de los casos de P pulmonar, puesto que en este caso la dilatación de la aurícula derecha también aumentaría el camino a recorrer por la excitación, aunque exclusivamente en una aurícula. Y finalmente, la adscripción de las alteraciones de la onda P en I y II derivación a la aurícula izquierda y las de la II y III derivación a la aurícula derecha, no parece un hecho tan seguro desde que sabemos que, según la posición del corazón, las cámaras cardíacas pueden estar indistintamente relacionadas con el hombro o con la pierna izquierda. Un estudio cuidadoso ha sido efectuado por MYERS por lo que respecta a las modificaciones del ST, habiéndose demostrado también que la aparición de estas alteraciones en las derivaciones standard está más bien relacionado con la posición del corazón que con ningún otro factor. Por todo ello es evidente que la diferente morfología de las ondas P en los casos mitrales y pulmonares no está suficientemente explicada todavía.

Lo primero que debe uno preguntarse es si la morfología de las ondas P pulmonares está en relación realmente con la dilatación auricu-