

# INTOXICACIÓN MALÓNICA Y SU REPERCUSIÓN EN EL REMODELADO ÓSEO DEL CONEJO (ORYCTOLAGUS CUNICULUS)

DOCTORANDO: XAVIER MIQUEL I PADRÓ  
DIRECTOR: JOSÉ M.ª ADZET ADZET  
CALIFICACIÓN: SOBRESALIENTE CUM LAUDE  
FECHA DE LECTURA: 9 de Mayo 2000

DEPARTAMENTO DE INMUNOQUÍMICA. HOSPITAL DEL MAR  
Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. BARCELONA.

La hipótesis sostenida en esta experiencia surge del conocimiento de la participación del ácido cítrico en la solubilización de la hidroxiapatita, componente prevalente de las sales óseas.

Si se admite la exposición anterior se puede argüir que aumentando el nivel de ácido cítrico en el organismo, el material cristalino del hueso sufrirá las modificaciones propias atribuidas a dicho ácido.

Siendo el ácido cítrico copioso en el hueso, y a la vez el intermediario más abundante del ciclo tricarbóxico, dada esta coincidencia, se creyó idóneo actuar sobre el ciclo. Como garante del intento de acumular ácido cítrico se consideró válido el ácido malónico, inhibidor competitivo de la deshidrogenasa succínica.

Al intentar escrutar el metabolismo óseo, de inicio se encuentra una desavenencia que incomoda la razón de lo que se busca, y es que, según un proceso de síntesis proteica común a todos los tejidos se elabora una matriz colágena que no es, en absoluto, diferente de los otros tejidos blandos y que para transformarse en hueso se mineraliza intensamente, sin explicación bioquímica coherente de la fijación masiva de sales fosfocálcicas, hecho que obliga a pensar en una exigencia genética.

Debido a que son tantos y tan diversos los criterios referidos a la osificación, ha sido necesario delimitar el tema y por ello escoger unos puntos de partida. Existe una estrecha relación entre el calcio y el ácido cítrico: el 99% del calcio y el 90% de citrato están en el esqueleto. En la resorción ósea hay un aumento local de ácido cítrico. Según Neuman y Nordin la parathormona (PTH) estimula los osteocitos y éstos producen una gran cantidad de ácido cítrico. Los iones citrato atacan la superficie del mineral óseo, desplazando simultáneamente una cantidad equivalente

de iones fosfato. La deshidrogenasa succínica es inhibida por el malonato gracias a su analogía estructural con el sustrato: ácido malónico  $\text{COOH-CH}_2\text{-COOH}$ ; ácido succínico  $\text{COOH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ .

En una solución de ácido cítrico 5M a 37Z el ácido cítrico penetra en el monocristal de hidroxiapatita paralelamente en el eje c con una rapidez de 60 nM/seg.

## RESULTADOS

Porcentaje sérico tipo obtenido de 72 conejos intactos y 55 en ayunas: cítrico  $3,72 \pm 1,45$  mg%; Ca  $12,65 \pm 1,70$  mg%; P  $7,64 \pm 1,55$  mg%; K  $6,65 \pm 1,35$  mEq/l; Na  $140 \pm 2,60$  mEq/l.

De los seis ensayos escogidos, el ácido cítrico ha aumentado prácticamente el doble y las fosfatasas alcalinas han disminuido en proporción lineal del aumento del cítrico. Hay que señalar que en el lapso de la primera dosis de malonato disminuyeron ambos, cítrico y fosfatasas alcalinas. Proteínas, Ca, P, Na y K dentro de los márgenes tolerados, así como también las vísceras investigadas y la analítica de la orina. Aumento de la cantidad de orina y disminución de peso en los animales intoxicados. Tecn<sup>99</sup> MDP, inexpresivo.

## DISCUSIÓN

Si el ion citrato no puede entrar en el retículo cristalino de la hidroxiapatita, ¿por qué su tamaño es mayor que el del cristal óseo y el 90% de este citrato está en la osamenta?, ¿por qué está ahí?

Si diversas enfermedades infecciosas, metabólicas, genéticas y hasta la ingravitación tienen una tendencia específica a que sea el hueso la víctima de su actuación de conjun-

to, ¿no es propicio pensar que esta postura de conjunto que tiende a la convergencia en la índole de los trastornos óseos provocados por las situaciones antes citadas, sea regida, muy adentro, por un constituyente que oriente la finalidad? Además, la mayoría de las sustancias que custodian la modelación y el remodelado del tejido óseo, directa o indirectamente, demuestran tener un gran atractivo por el ácido cítrico, ¿por qué?

Si reunimos las tres interrogaciones se puede correr el riesgo de suponer que el ácido cítrico, ante la imposibilidad de penetrar en el cristal óseo, tenga la peculiaridad de permanecer en la cáscara de hidratación comportándose como el guía diferenciado que escoge los iones que tienen que entrar o salir del retículo de la hidroxiapatita.

## CONCLUSIONES

En los animales tratados se evidencia un aumento significativo de ácido cítrico; que las fosfatasas alcalinas disminuyen proporcionalmente al aumento del ácido cítrico; que en la anatomía estadística de las vísceras, hígado, riñón, bazo, corazón y pulmón, no hay alteraciones a tener en cuenta; que el análisis hemático, excepto las variaciones del ácido cítrico y las fosfatasas alcalinas, está dentro de los márgenes tolerados; que no hay alteración del dibujo de las mitocondrias cardíacas; un mayor crecimiento de los huesos largos; un remodelado, de predominio subperióstico aberrante y la masa ósea lamelar en franca remoción del mineral.

De lo que se deduciría que la inhibición malónica respecto a la repercusión en el remodelado óseo ha seguido un curso, con todos los aleccionamientos posibles y las correcciones necesarias, de aproximación «lineal» al resultado buscado.